

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**A BIOLÓGIAI TERÁPIA HATÉKONYSÁGA ÉS KORLÁTAI KÜLÖNBÖZŐ TÍPUSÚ
GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBEN**



Dr. Molnár Tamás

Szegedi Tudomány Egyetem

Általános Orvosi Kar

I. számú Belgyógyászati Klinika

Szeged

2016.

TARTALOMJEGYZÉK

TARTALOMJEGYZÉK.....	2
A DOLGOZAT ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA.....	3
SCIENTOMETRIAI ADATOK.....	7
BEVEZETÉS.....	10
CÉLKITŰZÉSEK.....	13
MÓDSZEREK.....	16
EREDMÉNYEK.....	16
MEGBESZÉLÉS.....	43
VÁLASZ A KÉRDÉSEKRE, ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK.....	62
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	66

A dolgozat alapjául szolgáló eredeti közlemények listája

Az itt felsorolt in extenso eredeti közlemények kivétel nélkül megtalálhatók a Magyar Tudományos Akadémia publikációs adattárában, a <https://www.mta.hu/cimen>. A dolgozat alapját képező in extenso eredeti közlemények listája (kivétel nélkül a PhD fokozat megszerzését követően jelentek meg):

1. **Molnár T**, Farkas K , Nyari T , Szepes Z , Nagy F , Wittmann T. Response to first intravenous steroid therapy determines the subsequent risk of colectomy in ulcerative colitis patients. **JOURNAL OF GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASES** 2011;20:359-363. **IF: 1.81**
2. Farkas K, Nagy F, Nyári T, Szepes Z, Wittmann T, **Molnár T**. A colectomia kockázati tényezői súlyos, akut colitis ulcerosában. **MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM** 2012;65:95-100.
3. Mandel MD, Balint A, Lovasz BD, Gulacsi L, Strbak B, Golovics PA, Farkas K, Kürti Z, Szilagyi BK, Mohas A, **Molnár T**, Lakatos PL. Work disability and productivity loss in patients with inflammatory bowel diseases in Hungary in the era of biologics. **EUROPEAN JOURNAL OF HEALTH ECONOMICS** 2014;15:121-128. **IF: 1.913**
4. Farkas K, Rutka M, Bálint A, Nagy F, Bor R, Milassin Á, Szepes Z, **Molnár T**. Efficacy of the new infliximab biosimilar CT-P13 induction therapy in Crohn's disease and ulcerative colitis - experiences from a single center. **EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY**. 2015;15:1257-62. **IF: 3.743**
5. Bálint A, Farkas K, Palatka K, Lakner L, Miheller P, Rácz I, Hegede G, Vincze Á, Horváth G, Szabó A, Nagy F, Szepes Z, Gábor Z, Zsigmond F, Zsóri Á, Juhász M, Csontos Á, Szűcs M, Bor R, Milassin Á, Rutka M, **Molnár T**. Efficacy and Safety of Adalimumab in Ulcerative Colitis Refractory to Conventional Therapy in Routine Clinical Practice. **JOURNAL OF CROHN'S COLITIS**. 2016;10:26-30. **IF:6.234**
6. Bor R, Farkas K, Bálint A, Szucs M, Ábrahám S, Baradnay G, Wittmann T, Szepes Z, Nagy F, **Molnár T**. A tumornekrózis-faktor-alfa-gátlók hatékonysága perianalis fisztulázó Crohn-betegségben. **ORVOSI HETILAP** 2013;154:1943-1948.

7. Bor R, Farkas K, Bálint A, Szucs M, Ábrahám S, Baradnay G, Wittmann T, Szepes Z, Nagy F, **Molnár T**. Efficacy of combined anti-TNF-alpha and surgical therapy in perianal and enterocutaneous fistulizing Crohn's disease--clinical observations from a tertiary Eastern European center. **SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY** 2015;50:182-187. **IF:2.329**
8. Farkas K, Lakatos PL, Szűcs M, Pallagi-Kunstár E, Bálint A, Nagy F, Szepes Z, Vass N, Kiss LS, Wittmann T, **Molnár T**. Frequency and prognostic role of mucosal healing in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis after one-year period of biological therapy. **WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY** 2014;20: 2995-3001. **IF: 2.433**
9. Rutka M, Milassin A, Szepes Z, Szucs M, Nyari T, Balint A, Bor R, **Molnár T**, Farkas K. Is mucosal healing more common than clinical remission in ulcerative colitis? - Is it the truth or only a myth coming from the studies? **SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY** 2015;50:985-90. **IF: 2.329**
10. Mandel MD, Balint A, Golovics PA, Vegh Z, Mohas A, Szilagyi B, Szabo A, Kurti Z, Kiss LS, Lovasz BD, Gecse K, Farkas K, **Molnár T**, Lakatos PL. Decreasing trends in hospitalizations during anti-TNF therapy are associated with time to anti-TNF therapy: results from two referral centers. **DIGESTIVE AND LIVER DISEASE** 2014;46:985-990. **IF:2.963**
11. Annaházi A, **Molnár T (joint first authors)**, Farkas K , Rosztóczy A , Izbéki F , Gecse K , Inczeffi O , Nagy F , Földesi I , Szűcs M , Dabek M , Ferrier L , Theodorou V , Bueno L , Wittmann T , Róka R. Fecal MMP-9: A new noninvasive differential diagnostic and activity marker in ulcerative colitis. **INFLAMMATORY BOWEL DISEASES** 2013;19:316-320. **IF: 5.475**
12. Farkas K, Balint A, Bor R, Foldesi I, Szucs M, Nagy F, Szepes Z, Annahazi A, Roka R, **Molnár T**. Faecal matrix metalloprotease-9 is a more sensitive marker for diagnosing pouchitis than faecal calprotectin: results from a pilot study. **EXPERT REVIEW OF GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY** 2015;9:387-392. **IF: 2.546**
13. Farkas K, Sarodi Z, Balint A, Foldesi I, Tiszlavicz L, Szucs M, Nyari T, Tajti J, Nagy F, Szepes Z, Bor R, Annahazi A, Roka R, **Molnár T**. The Diagnostic Value of a New Faecal Marker, Matrix Metalloprotease-9, in Different Types of Inflammatory Bowel Diseases. **JOURNAL OF CROHN'S & COLITIS** 2015;9:231-237. **IF:6.234**

14. **Molnár T**, Farkas K, Miheller P, Nyári T, Szepes Z, Herszényi L, Múzes Gy, Nagy F, Tulassay Zs, Wittmann T. Az infliximab indukciós terápia középtávú (egyéves) hatékonysága Crohn-betegekben. **MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 2008**;61:307-311.
15. **Molnár T**, Farkas K, Miheller P, Nyari T, Szepes Z, Herszenyi L, Muzes G, Nagy F, Tulassay Z, Wittmann T. Is the efficacy of successful infliximab induction therapy maintained for one year lasting without retreatment in different behavior types of Crohn's disease? **JOURNAL OF CROHN'S & COLITIS 2008**;2:322-326. **IF: 0.812**
16. **Molnár T**, Farkas K, Nyari T, Szepes Z, Nagy F, Kiss T, Wittmann T. A hatásvesztés gyakorisága és lehetséges okai Crohn-betegség egyéves biológiai kezelése során. **ORVOSI HETILAP 2011**;152:951-957.
17. **Molnár T**, Farkas K, Nyári T, Szepes Z, Nagy F, Wittmann T. Frequency and Predictors of loss of Response to Infliximab or Adalimumab in Crohn's Disease after One-Year Treatment Period – A Single Center Experience. **JOURNAL OF GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASES 2012**;21:265-269. **IF: 1.855**
18. Farkas K, Pallagi-Kunstár É, Szepes Z, Nagy F, Szűcs M, Kui R, Gyulai R, Bálint A, Wittmann T, **Molnár T**. A szérum tumornekrózis faktor- α , infliximab és infliximab elleni antitest titerének gyakorlati jelentősége gyulladásos bélbetegségekben. **MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 2013**;66:210-214.
19. Pallagi-Kunstar E, Farkas K, Szepes Z, Nagy F, Szucs M, Kui R, Gyulai R, Balint A, Wittmann T, **Molnár T**. Utility of serum TNF-alpha, infliximab trough level, and antibody titers in inflammatory bowel disease. **WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 2014**;20:5031-5035. **IF: 2.433**
20. Bálint A, Farkas K, Pallagi-Kunstár E, Terhes G, Urbán E, Szűcs M, Nyári T, Bata Z, Nagy F, Szepes Z, Miheller P, Lőrinczy K, Lakatos PL, Lovász B, Szamosi T, Kulcsár A, Berényi A, Törőcsik D, Daróczy T, Saródi Z, Wittmann T, **Molnár T**. Antibody and cell-mediated immune response to whole virion and split virion influenza vaccine in patients with inflammatory bowel disease on maintenance immunosuppressive and biological therapy. **SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 2015**;50:174-181. **IF: 2.329**

21. **Molnár T**, Farkas K, Nagy F, Szepes Z, Wittmann T. Lymphomas in two IBD patients treated with anti-TNF- α mono or combination therapy: Is hepatosplenic lymphoma really the “old maid”? *INFLAMMATORY BOWEL DISEASES* 2011;17:2025-2026. **IF: 4.855**
22. Izbeki F, Nagy F, Szepes Z, Kiss I, Lonovics J, **Molnár T**. Severe Listeria meningoencephalitis in an infliximab-treated patient with Crohn's disease. *INFLAMMATORY BOWEL DISEASES* 2008;14:429-431. **IF: 4.975**
23. Farkas K, Nagy F, Kovács L, Wittmann T, **Molnár T**. Anti-tumor necrosis factor- α induced systemic lupus erythematosus in a patient with metastatic Crohn's disease—what is the role of anti-TNF antibody? *JOURNAL OF CROHN'S & COLITIS* 2013;7:e143-e145. **IF: 3.562**
24. **Molnár T**, Lakatos PL, Bálint A, Farkas K, Nagy F, Szepes Z, Miheller P, Horváth G, Papp M, Palatka K, Nyári K, Wittmann T. A biológiai terápia újraindításának aránya és prediktív faktorai nyugalomban lévő Crohn-betegségben és colitis ulcerosában. *ORVOSTOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE* 2013;20:(Különszám) 3-10.
25. Farkas K , Lakatos PL , Nagy F , Szepes Z , Miheller P , Papp M , Palatka K , Bálint A , Bor R , Wittmann T, **Molnár T**. Predictors of relapse in patients with ulcerative colitis in remission after one-year of infliximab therapy. *SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY* 2013;48:1394-1398. **IF: 2.329**
26. **Molnár T**, Lakatos PL, Farkas K, Nagy F, Szepes Z, Miheller P, Horvath G, Papp M, Palatka K, Nyari T, Balint A, Lorinczy K, Wittmann T. Predictors of relapse in patients with Crohn's disease in remission after 1 year of biological therapy. *ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS* 2013;37:225-233. **IF: 5.478**
27. Farkas K, **Molnár T**. Biological Therapy in IBD — Is There Any Optimal End Point? *HEALTH (IRVINE)* 2014;6:1296-1299. **IF:1.31**
28. Annaházi A, **Molnár T**. Optimal Endpoint of Therapy in IBD: An Update on Factors Determining a Successful Drug Withdrawal. *GASTROENTEROLOGY RESEARCH AND PRACTICE* 2015; Article ID:832395. **IF: 1.749**

A fenti közleményekre a tézisben aláhúzott számokkal hivatkozunk a célkitűzések fejezetben.

A fenti in extenso eredeti közlemények összesített impakt faktora: 69,696

Scientometriai adatok

Molnár Tamás tudományos és oktatási munkásságának összefoglalása
MTA V. Orvostudományi Osztály (2016.01.21.)

Tudományos és oktatási közlemények	Szama		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Folyóiratcikk²	115	---	---	---
szakcikk, összefoglaló nemzetközi folyóiratban	---	61	762	849
szakcikk, összefoglaló, hazai idegen nyelvű	---	0	0	0
szakcikk, összefoglaló, magyar nyelvű	---	35	22	30
rövid közlemény	---	19	84	87
II. Könyv	0	---	---	---
a) Szakkönyv, kézikönyv	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv	---	0	0	0
b) Szakkönyv, tankönyv szerkesztőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
III. Könyvrészlet	6	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	6	0	0
Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	0	0	0
IV. Konferenciaközlemény³	0	---	0	0
Oktatási közlemények összesen (II.-III.)		0	0	0
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)⁴	121	---	868	966
V. További tudományos művek	37	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkeket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkeket is	---	6	2	3
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	29	44	45
Jelentés, guideline	---	2	0	0
VI. Idézett absztraktok⁵	2	---	1	2
Összesített impakt faktor⁴	224,2	---	---	---
Idézettség száma^{1, 4}	---	---	915	1016
Hirsch index¹	24	---	---	---

VII. Sokszerzős vagy csoportos (multicentrikus) közlemény	19	---	---	---
a) Szerző⁴	---	18	522	668
b) Kollaborációs közreműködő⁴	---	1	6	10

Speciális tudományometriai adatok	Adat
Első szerzős folyóiratcikkek száma	32
Utolsó szerzős folyóiratcikkek száma	30
Első és utolsó szerzőségű folyóiratcikkek impakt faktor összege	114,9
Az utolsó tudományos fokozat/cím (PhD) elnyerése utáni (2003 -) teljes tudományos folyóiratcikkek száma	115
impakt faktor összege	249,6
Magyar nyelven megjelent tudományos teljes folyóiratcikkek száma	35
Az utolsó 10 év (2005-2015) tudományos, teljes, lektorált folyóiratcikkeinek száma	112
impakt faktor összeg	248,1
idézetek száma	1318
A legmagasabb idézettségű közlemény idézettsége (az összes idézettség százalékában)	121 (11,85%)
WOS/Scopus azonosítóval idézettség	1534
Sokszerzős és/vagy csoportos közlemények impakt faktor összege	45,6
idézettsége	668
Folyóiratcikkek, 15-29 szerzővel	16

Megjegyzések:

Az MTMT nem tudja szolgáltatni a kérelmezőnek kizárólag külföldi intézményből publikált folyóiratcikkeinek számát, összesített impaktfaktorát és független hivatkozásainak számát, valamint az ilyen közlemények első és utolsó szerzőre vonatkozó impaktfaktor összeget. Ezeket az adatokat a pályázónak kell összegyűjtenie és feltöltenie a Doktori Tanács elektronikus rendszerébe.

¹ a disszertáció és egyéb típusú idézők nélkül

² lektorált, tudományos folyóiratban

³ konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben, egyéb konferenciakötetben

⁴ a sokszerzős és/vagy csoportos szerzőségű közlemények impakt faktora és idézettsége nem számítható be az összes értékekbe, ezeket a speciális tudományometriai adatok között tünteti fel az összesítés

⁵ Nem idézett absztrakt itt nem kerül be az összesítésbe.

Bevezetés

Az ismeretlen eredetű gyulladásos bélbetegségek (IBD; - Crohn betegség [CD], colitis ulcerosa [UC]) krónikus, fellángolásokkal (relapszusokkal) és hosszabb-rövidebb ideig tartó tünetmentes időszakokkal (remissziókkal) tarkított, megfelelő kezelés nélkül a betegek többségében jelentős fokú életminőség romlást, gyakori hospitalizációt és csökkent munkaképességet eredményező, élethosszig tartó megbetegedések. A pontos etiológia ismeretének hiányában valamennyi kezelés tüneti csupán, azonban az IBD immunpatomechanizmusának egyre részletesebb megismerése révén a terápiás célok is egyre ambiciózusabbá váltak: míg az 1950-es évek közepén először alkalmazott kortikoszteroid kezelés (1) bevezetésétől elsősorban az UC akkoriban jelentős mortalitásának csökkenését várták, addig az 1997-től kezdődő biológiai terápiás korszakban a klinikai tünetek teljes megszüntetésén túl a bél nyálkahártya komplett makroszkópos és hisztológiai gyógyulását is szeretnénk elérni (2).

Az elmúlt évtizedekben a biológiai terápia, a monoklonális antitestek bevezetése forradalmasította a krónikus gyulladásos betegségek [rheumatoid arthritis (RA), spondylitis ankylopoetica (SPA), psoriasis, arthritis psoriatica, sclerosis multiplex, CD és UC] kezelését. A biológiai szerek élő sejtek által, speciális humán fehérjék ellen termelt antitestek, melyeknek előállítási módja, összetettsége és gyártási költsége sem említhető egy lapon a hagyományos, gyógyszervegyészeti úton gyártott farmakonokkal (3). A citokin hálózat egyes szereplőinek és funkciójuknak pontos megismerése katalizálta azt a robbanásszerű fejlődést, mely új terápiás lehetőségeket adott és az eddigieknél merészebb terápiás célok kitűzését tette lehetővé a klinikusok számára. A terápiás evolúció haszonélvezői a betegek, akik a krónikus, szervkárosító betegségük kezelése révén nemcsak a tünetmentességet, hanem akár a hosszabb-rövidebb ideig tartó gyógyulás érzését is átélhetik. Ugyan a krónikus gyulladásos betegségek többsége ismeretlen etiológiájú, közös bennük, hogy genetikailag predisponált egyénben a vulnerábilis fázisban ható környezeti tényezők egy dysregulált immunfolyamatot indítanak el, melyre általában a proinflammatorikus cytokinek túlsúlya és a regulátor funkciója cytokinek relatív hiánya vagy dysfunkciója jellemző. A proinflammatorikus cytokinkaskád beindításának egyik legpotensebb szereplője a tumor necrózis faktor (TNF)- α . A TNF- α -t először Carswell és Old azonosította és nevezte el 1975-ben. A TNF- α -t kódoló gén a 6. kromoszómán, a major hisztokompatibilitási komplex (MHC) régió belül helyezkedik el. A TNF- α -nak szerteágazó biológiai

aktivitása van: vazodilatációt indukál, növeli a vaszkuláris permeabilitást, aktiválja a thrombocytákat, és kontrollálja az akut fázis proteinek, egyéb proinflammatorikus cytokinek és gyulladásos mediátorok termelődését. Sokféle fertőző betegség [pl. szepszis, malária, tuberculosis (tbc)] mellett krónikus autoimmun gyulladásos betegségekben is megemelkedik a szintje, emiatt kiváló célpontnak tűnt ezeknek a nem-fertőző állapotoknak, így az IBD-nek a kezelésében is.

Ahhoz, hogy az ilyen célzott immunterápia valóság legyen, szükség volt a monoklonális antitest termelés lépéseinek kidolgozására. Monoklonális antitesteknek nevezzük azokat az immunfehérjéket (ellenanyagok vagy antitestek), melyek egyazon immunsejt-telepben (klónban) termelődtek.

Az IBD kezelésében a TNF- α blokkoló szerek hozták meg a célzott biológiai kezelés alkalmazásának lehetőségét, a krónikus bélbetegségek speciális, egyedi pathomechanizmusára utal, hogy más támadáspontú szerek egészen az elmúlt évekig nem bizonyultak sikeresnek szemben a más szervrendszereket támadó egyéb autimmun gyulladásos kórképekkel. Az Európai Unióban három anti-TNF- α szer került törzskönyvezésre az IBD kezelésére: az infliximab (IFX) CD-ben 1997-ben és UC-ben 2006-ban; az adalimumab (ADA) CD-ben 2007-ben, UC-ben 2012-ben; míg a golimumab UC-ben 2013-ban. A különböző ellenanyagok eltérőek elállítási módjukban, apoptózis indukáló hatásukban, a TNF- α receptorhoz való kötődésük erősségében és valószínűleg a receptoron tartózkodás hosszában is.

A TNF- α blokkolása betegek jelentős részében komplett tünetmentességet és a bél nyálkahártyájának teljes gyógyulását eredményezi. Vannak arra utaló adatok, hogy a betegség korai fázisában megkezdett kezelés nagyobb hatékonyságú. A biológiai kezelés során súlyos mellékhatások is előfordulhatnak, emellett a kezelés költsége is jelentős terhet ró az egészségügyi finanszírozóra valamennyi országban. A költségcsökkentés legkézenfekvőbb módja a készítmények árának csökkentése, mely az originális készítmények patentjének lejártával, a biohasonló készítmények bevezetésével realitássá vált.

Magyarországon az alkalmazási előíratnak megfelelően a TNF- α blokkolók a klinikai gyakorlatban a lépcsőzetesen felépített (step-up) kezelés utolsó lépcsőfokaként alkalmazható terápiás eljárások. A TNF- α blokkoló kezelések mellékhatásai közül az akut és késői infúziós reakciók és az infekciók kialakulása gyakrabban előforduló problémát jelentenek, neurológiai elváltozások, szoliter daganatos és lymphoproliferatív betegségek ritka szövődmények.

Az evidenciák és a sok éves klinikai tapasztalat ellenére vannak nyitott, megválaszolásra váró kérdések a biológiai kezeléssel kapcsolatban. Bár az indikációk köre egyre jobban kikristályosodott, és az is ténynek tűnik, hogy a korai, a krónikus bélkárosodások bekövetkezte előtti kezelés hatékonysága felülmúlja a később megkezdett terápiáét, még mindig vannak nem reagáló, primér non-reszponder betegek. Nem egyértelmű, hogy ezeknek a betegeknek az aránya a különböző betegcsoportokban a különböző típusú kezelések mellett mennyire eltérő. Az is kérdéses, hogy a biohasonló IFX hatékonysága, biztonságossága hasonló-e az originális készítményéhez? Jelentős klinikai probléma a hatásvesztés, napi kérdés, hogy ilyen esetekben mit tudunk tenni, milyen vizsgálatok segítenek bennünket a megfelelő terápiás döntések meghozatalában és a terápiás változtatást követően milyen lesz a betegek reakciója? A biológiai kezelés során a monitorizálás, a betegség aktivitásának követése alapvető fontosságú. Ez magában foglalja az endoszkópiát, a nyálkahártya gyógyulásának időnkénti ellenőrzését, azonban nem lehetséges minden egyes problémás szituációban endoszkópia végzése. Emiatt jelentős klinikai hozadékkal bír olyan nem-invazív markerek bevezetése a napi betegellátásban, mely utal a bél nyálkahártya aktivitásának súlyosságára és megkönnyíti terápiás döntéseinket. Az utóbbi években végzett gazdaságossági vizsgálatok igazolták, hogy a biológiai terápiák hatékonysága jelentősen csökkentette a műtéti és a hospitalizációs rizikót, emiatt az IBD ellátási költsége jelentősen átrendeződött, és a biológiai kezelés önmagában a legjelentősebb költségtényező. Mivel a biológiai kezelés költsége jelentős terhet ró az egészségügyre, minden tartós remisszióban lévő beteg esetén felmerül a terápia leállításának a lehetősége/szükségessége egyrészt biztonsági megfontolásokból, másrészt a finansziális szempontok alapján. A szaporodó adatok ellenére még mindig jelentős kihívás a klinikusoknak az optimális beteg és az optimális terápiás végpont meghatározása. Mivel azonban a biológiai kezelés alkalmazása során mindig gondolnunk kell a potenciális mellékhatások lehetőségére is, el kellene kerülnünk a „túlkezelést” és fokozottan szem előtt kell tartani a biztonságosság kérdéseit is. Tudományos munkáink során nagyrészt ezeknek a klinikailag releváns problémáknak a megoldása vezérelt bennünket a tudományos érdeklődésen túl a betegek ellátási/gondozási minőségének a javítása érdekében.

Célkitűzések

Vizsgálataink során a következő kérdésekre szerettünk volna választ kapni, és az alábbi célokat tűztük ki magunk elé:

(a számok a dolgozat elején felsorolt, a tézis alapjául szolgáló közlemények sorszámát jelölik)

A súlyosabb betegség lefolyásnak vannak-e prediktív faktorai?

1. A súlyos, szövődményes későbbi betegség lefolyást, műtéti rizikót előre jelezni képes prognosztikai faktorokat kívántuk feltérképezni colitis ulcerosában (1,2).
2. A munkaképesség csökkenéshez társuló speciális betegség jellemzők definiálásával Crohn betegségben és colitis ulcerosában szerettünk volna az agresszívabb lefolyású, korai biológiai kezelést igénylő betegcsoportot pontosabban definiálni (3).

Milyen a biológiai kezelés rövid és hosszú távú hatékonysága?

3. Vizsgálataink során terveztük meghatározni a kezelés hatékonyságát
 - a. Biohasonló infliximab indukciós kezelés esetén Crohn betegségben és colitis ulcerosában (4).
 - b. Adalimumab kezelés alkalmazása során colitis ulcerosában (5).
 - c. Anti-TNF- α kezelést és perianális sebészeti beavatkozást követően perianális, fisztulázó Crohn betegségben (6,7).
4. Céljaink között szerepelt egy éves biológiai kezelést követően Crohn betegségben és colitis ulcerosában felmérni a nyálkahártya endoszkópos gyógyulásának arányát és ennek prediktív értékét a terápia leállíthatóságára (8).

Mennyire korrelál egymással a nyálkahártya gyógyulás és a klinikai remisszió?

5. Terveztük meghatározni, hogy milyen szoros a kapcsolat a klinikai remisszió és a nyálkahártya gyógyulása között colitis ulcerosában (9).

Befolyásolja-e a biológiai kezelés megkezdése a hospitalizációs igényt?

6. Terveztük meghatározni, hogy a biológiai kezelés megkezdésének időzítése hogyan befolyásolja a későbbi hospitalizációs igényt Crohn betegségben és colitis ulcerosában (10).

Van-e alkalmas új széklet marker a betegség aktivitásának a monitorizálására?

7. Fel szeretnénk mérni, hogy a mátrix-metalloproteináz-9 székletmarker mennyire használható a colitis ulcerosa differenciál diagnosztikájában (11) és mennyire alkalmas a gyulladásos bélbetegségek különböző formáiban az aktivitás non-invazív monitorizálására (12,13).
 - a. Milyen fokú korrelációt mutat a mátrix-metalloproteináz-9 az endoszkópos és a szövettani képpel
 - b. Milyen szinten korrelál és helyettesítheti-e a széklet calprotectin vizsgálatot a mátrix-metalloproteináz-9 meghatározása

Milyen gyakran szükséges a biológiai terápia optimalizálása és milyen tényezők lehetnek segítségünkre a döntés meghozatalában?

8. Megvizsgáltuk, hogy a sikeres indukciós infliximab kezelést követően a terápia felfüggesztése esetén a Crohn betegség különböző formáiban meddig és milyen százalékban tart ki a kedvező hatás (14,15).
9. Célunk volt megvizsgálni a hatásvesztés gyakoriságát és azok prediktív tényezőit 52 hetes infliximab és adalimumab kezelés során Crohn betegekben (16,17).
10. Terveztük meghatározni a szérum TNF- α szint, az infliximab völgyszint és az infliximab-ellenes antitest szint mérésének értékét a biológiai kezelés során remisszióban lévő, infúziós reakciót elszenvedő és/vagy hatásvesztő gyulladásos bélbetegekben (18,19).

Mennyire biztonságos a biológiai kezelés?

11. Célul tűztük ki az influenza védőoltás hatékonyságának és biztonságosságának felmérését biológiai terápiával kezelt gyulladásos bélbetegekben más típusú terápiával kezelt betegcsoporttal összehasonlítva (20).
12. Össze szeretnénk gyűjteni a biológiai szerrel kezelt lymphomás valamint életveszélyes opportunisták infektión átesett eseteinket (21,22).
13. Terveztük meghatározni, hogy milyen tényezők vezethetnek paradox gyulladásos reakciók elindítására egy konkrét, biológiai szerrel kezelt esetünk kapcsán (23).

Mikor és melyik betegcsoportokban állítható le a biológiai kezelés a fellángolás veszélye nélkül?

14. Célunk volt meghatározni a fellángolás gyakoriságát biológiai kezeléssel elért remisszió esetén a terápia felfüggesztését követően a gyulladásos bélbetegségek különböző formáiban (24,25,26,27,28).

- a. Milyen a kiújulás gyakorisága egy éves, remissziót eredményező biológiai kezelést követően Crohn betegségben és colitis ulcerosában?
- b. Melyek a fellángolás prediktorai Crohn betegségben és colitis ulcerosában?

Módszerek

A munkáink során alkalmazott módszereket, statisztikai analíziseket a disszertációban részletezzük, jelen tézisben ezeket terjedelmi okok miatt nem ismertetem részletesen.

Eredmények

1. A súlyos, szövődményes betegség lefolyást, műtéti rizikót előre jelezni képes prognosztikai faktorok UC-ben.

A vénás szteroid terápia klinikai választ eredményezett a 183 beteg közül 110 esetben (60,1%), míg 73 beteg nem reagált kedvezően a szteroid adására; a szteroid-refrakteritás aránya így 39,9% volt.

Valamennyi, szteroidra nem válaszoló betegnél cyclosporin A (Cya) bélmentő kezelést indítottunk. A Cya kezelés átlagos tartama 8,4 hónap volt. Az alacsony hematokrit arány ($p=0,01$), a csökkent hemoglobin szint ($p=0,006$), az alacsony szérum vas szint ($p=0,03$), a vörösvértest transzfúzió szükségessége ($p=0,001$) és a magas szedimentáció ($p=0,025$) gyakoribb volt a szteroid kezelésre nem reagáló betegek között összehasonlítva a válaszolókkal.

A szteroidra válaszoló 110 betegek közül az utánkövetés ideje alatt 16-ot (14,5%) kellett megoperálni visszatérő, későbbi terápia nem reagáló aktivitás miatt. A 73 szteroid-refrakter, Cya kezelést kapó beteg közül 16 beteg állapota nem javult a bélmentő kezelésre, így őket meg kellett operálni. 57 betegnél viszont a Cya kedvező kezdeti hatékonyságot mutatott. Közülük 26 betegnél következett be a kezdeti kedvező hatás elvesztése vagy nem tolerálható mellékhatás kialakulása a terápia során. A 26 betegből 9 (15,8%) emiatt további kezelési próbálkozás nélkül műtetre került, míg a másik 17 esetben IFX kezelés indult el. Összesen 112 infúziót kaptak ezek a betegek (az átlagos infúzió szám 5,6 volt betegenként). Közülük a tanulmány ideje alatt mindösszesen 4 beteget kellett megoperálni. A Cya indítása előtt 5-ASA kezelést kapó betegek között alacsonyabb volt a vastagbél eltávolítás rizikója (OR: 0,33; 95% CI: 0,11-0,98; $p=0,046$). A bal oldali UC a pancolitissal szemben szintén szignifikánsan csökkent rizikót jelentett (38,9 vs 61,1%, $p=0,03$). Összesen tehát a 73 szteroidra nem reagáló beteg közül 29 (39,7%) esetben történt vastagbél eltávolító műtét

– 16 esetben korai Cya hatástalanság miatt, 13 esetben késői hatásvesztés vagy mellékhatás okán. A szteroid-refrakter betegség nem csak a korai, hanem a későbbi műtétek kockázatát is emelte vizsgálatunkban (OR 3,69; 95% CI: 1,69-8,11; $p=0,001$)

Az összesített colectomia aránya 24,6% (183 betegből 45) volt a diagnózist követően átlagosan 10 éven belül egyetemi centrumunkban. A vastagbél eltávolításon átesett betegek klinikai és demográfiai adatait a 10. táblázat szemlélteti. A betegek 73,3%-ban ileoanal pouch anasztomózis (IPAA) készítés történt, 11 esetben definitív ileosztómára került sor, míg 1 esetben a beteg kifejezett kérésére ileorectális anasztomózis volt a műtéti megoldás.

Vizsgálatunk során a vastagbél eltávolítás prediktív tényezőit is felmértük anyagunkban. Eredményeink azt mutatták, hogy a kiterjedt, a vastagbél egészét érintő betegség, az alacsony hematokrit arány, a szteroid-refrakteritás és a transzfúzió szükségessége gyakoribb volt a műtetre kerülő betegek között. Az alacsony BMI szintén a colectomia fokozott rizikójával társult.

2. A munkaképesség csökkenéshez társuló speciális betegség jellemzők definiálása CD-ben és UC-ben.

Az átlagos betegség fennállás 9-10 év volt. A Crohn betegek csaknem 50%-ának kiterjedt, a vékony- és vastagbelet egyaránt érintő betegsége volt. Szövődményes, nem-gyulladásos betegség viselkedés volt észlelhető a betegek 63,1%-ában, míg a perianális érintettség aránya 34,6% volt. Ezekkel a tényezőkkel magyarázhatóan az immunszuppresszív és a biológiai kezelés gyakorisága magas volt a betegek között (64,3% illetve 31,2%). A vizsgálat időpontjában a betegek 28,5%-ának volt aktív a betegsége (CDAI>150) és 15,2%-nak az aktivitása közepes-súlyos fokú volt (CDAI>220). Az átlagos CDAI érték 113 (SD = 125), az átlagos HB 3,6 (SD = 3,8) volt. Az UC-s betegcsoport hasonló karakterisztikát mutatott: a betegek több mint 41%-nak kiterjedt vastagbél érintettsége volt, az immunszuppresszív kezelés aránya 36,3%, az anti-TNF- α terápia gyakorisága pedig 11,5% volt. A vizsgálat idejében aktivitást mutató betegek ($p\text{Mayo} >3$) gyakorisága 24,6% volt, az átlagos Mayo érték 2,3 (SD = 2,6) volt.

A rokkantság gyakorisága és rizikótényezői. A RNY aránya 32,3% volt a vizsgált betegpopulációnkban, a részleges RNY-é pedig 24,2%. Az összes RNY-t figyelembe véve, 88,8%-uk az IBD következményeként

kialakult állapottal volt összefüggésben. Közülük 79% (a 100%-os rokkant nyugdíjasok 77,8%) dolgozott a rokkantosítást megelőzően. A részleges RNY-ban részesülő betegek 63,5, a teljes RNY-t kapó betegek 32,2% érezte úgy a vizsgálat időpontjában, hogy tudna dolgozni. A részleges rokkant nyugdíjasok 50%-a dolgozott részmunkaidőben. A teljes RNY valószínűsége az IBD diagnózist követő 5, 10, 15 évvel 6,0%, 9,1% és 12,1%, míg CD esetén 6,2%, 9,7% és 15% volt.

Összességében a teljes RNY gyakoribb volt IBD-ben (8,1%, RR 1,51; $p=0,016$) és CD-ben (9,2%, $p=0,009$), míg UC-ben nem mutatott szignifikáns eltérést (6,6%; $p=0,56$) a magyar átlag populációhoz viszonyítva (itt a RNY aránya 5,5%). A teljes RNY gyakoribb volt CD-ben, mint UC esetén (OR 1,57; 95% CI 1,04-2,38; $p=0,038$). A részleges és teljes RNY gyakorisága az életkorral párhuzamosan mutatott növekvő tendenciát (17,7% a <35 éves korcsoportban → 59,6% az 51-62 kor közöttiekben). A teljes RNY relatív rizikója viszont magasabb volt a fiatalabbak között (<35 esetén RR: 9,4; 36-40 éves életkorban RR:5,6; $p<0,001$), míg 46 év felett már nem volt ez a fokozott rizikó észlelhető.

CD esetén a fiatalabb életkor (40 év alatt) ($p<0,001$), a korábbi bélrezekciós műtét (OR 4,48; 95% CI 2,86-7,02), a hosszabb betegség fennállás (> 10 év) (OR 3,06; 95% CI 2,02-4,62), a gyakori relapszusok (>1 évente) és az arthritis/artralgia társulása (OR 3,66; 95% CI 2,37-5,64) jelentett fokozott rizikót a RNY szempontjából. A betegség fenotípusa, a megelőző szteroid kezelés, az immunoszuppresszív és/vagy biológiai kezelés szükségessége nem mutatott szignifikáns összefüggést az egyváltozós analízis során. Logisztikus regresszió alkalmazásával a fiatalabb életkor, korábbi sebészeti beavatkozás és az arthritis/artralgia társulása mutatott továbbra is szignifikáns összefüggést a rokkantosítással CD-ben.

3. A biológiai terápia rövid és hosszú távú hatékonyságának vizsgálata

3.a. A biohasonló IFX indukciós kezelés hatékonysága Crohn betegségben és colitis ulcerosában

Beteg populáció és aktivitás. Összesen 18 Crohn és 21 colitis ulcerosás beteget vontunk be a vizsgálatba. Egy a Crohn betegek és 2 a colitisek közül részesült korábban originális IFX kezelésben a CT-P13 kezelés megkezdése előtt.

CD-ben a CT-P13 indikációja a következő volt: luminális aktivitás 14, aktív perianális fisztulák 3, mindkettő 1 esetben. UC-ben súlyos, akut fellángolás miatt 12, krónikus aktivitás okán 9 esetben indult el az Inflectra kezelés. CD-ben az átlagos CDAI $298,7 (\pm 21,1)$, az átlagos PDAI $10 (\pm 0,58)$ volt a terápia megkezdésekor. UC-ben a biohasznló IFX terápia kezdetén az átlagos pMayo pont $7,3 (\pm 0,24)$, míg az átlagos eMayo érték 2,6 volt. A CRP átlagos értéke $36,1 \text{ mg/l}$ volt CD-ben és $52,7 \text{ mg/l}$ UC-ben. A Crohn betegek összesen 64 kezelést kaptak (3,6 infúzió/beteg), a colitis ulcerosások 74-t (3,5 infúzió/beteg).

Klinikai hatékonyság. Az indukciós kezelés mindhárom infúzióját 16 Crohn beteg (13 luminális aktivitással, 3 fisztulával) és 15 colitises kapta meg. Luminális CD-ben 6 esetben klinikai választ, 7 esetben remissziót észleltünk (Kumulatív válasz aránya: 86,6%). A válaszolók között az átlagos CDAI $222 (\pm 12,8)$, míg a remisszióba kerültek között $85,8 (\pm 20,9)$ volt. Két beteg nem reagált egyáltalán az infúziós kezelésre (primér hatástalanság aránya: 13,4%). Az egyiknek korábban sztenotizáló felső tápcsatornai CD-jét sikeresen kezeltük originális IFX alkalmazásával, azonban a mostani súlyos, ileocecalis régióra terjedő fellángolás refrakternek bizonyult; a másik esetben a luminális aktivitáshoz súlyos pyoderma gangrenosum társult. A két betegben az átlagos CDAI értéke 242 volt a 8. héten. A fisztulázó betegek közül két esetben legalább a felére csökkent a váladékozó fisztulák száma, míg egy esetben teljes fisztula záródás volt észlelhető. Egy beteg mérsékelt ízületi fájdalomra panaszkodott a terápia során.

UC-ben klinikai választ 3, remissziót 10 esetben észleltünk (kumulatív válasz aránya: 76,4%). Két betegnél leállt a kezelés a második infúziót követően: egy korábban már IFX-bal kezelt beteg esetén magas antitest titerhez társuló allergiás reakció miatt, a másik esetben pedig toxikus megacolon kialakulása miatt sürgős operációra volt szükség. Két másik eset nem reagált a kezelésre a 8. hétig, az egyik közülük korábban ADA kezelésben részesült (primér hatástalanság aránya: 24,6%). Az átlagos pMayo érték $0,5 (\pm 0,27)$ remisszió, 3 klinikai válasz és $7,5 (\pm 0,5)$ volt hatástalanság esetén.

A biohasznló IFX hatása az endoszkópos aktivitásra UC-ben. A CT-P13 terápiát megelőzően az endoszkópos Mayo pont átlagos értéke 2,6 volt. Az indukciós kezelést követően minden betegben sigmoideoscopia történt. Az endoszkópos Mayo pontérték 0 volt 4 esetben, 1 volt 7 betegnél, 2-nél 2 és 2 esetben 3 volt az endoszkópos aktivitás mértéke. Érdekesség, hogy az egyik klinikailag válaszoló betegben

3-as volt az endoszkópos pont, míg 1 klinikailag nem válaszoló betegben 1-es. A nyálkahártya gyógyulás, a fekélymentesség aránya (Mayo 0 és 1 pont) 73,3% volt.

Szérum IFX és AT szintek a CT-P13 indukciós kezelést követően. A szérum IFX és az AT szintet 13 Crohn betegben és 8 colitis ulcerosás páciensnél volt módunk meghatározni. Az átlagos szérum IFX szint értéke CD-ben 16,6 és 17,4 µg/ml volt a remissziós és a válaszoló csoportban ($p=0,47$), és 2,19 µg/ml volt a vizsgálatba bekerült egy nem reagáló betegben. Ebben a betegben AT is kimutatható volt hasonlóan két másik beteghez, akik azonban klinikailag remisszióba kerültek. UC-ben az átlagos IFX szint 4,2 µg/ml volt remisszióban és 5,1 µg/ml klinikai válasz esetén ($p=0,23$). AT egy nem-válaszoló betegben volt kimutatható. Az átlagos IFX szint szignifikánsan alacsonyabb volt az AT pozitív IBD-s betegekben az AT negatív esetekkel összehasonlítva (12,8 vs 1,73 µg/ml; $p=0,005$).

3.b. Az ADA kezelés rövid- és hosszú távú hatékonysága colitis ulcerosában

73 aktív colitis ulcerosában szenvedő beteget vontunk be prospektív, multicentrikus vizsgálatunkba. A betegek átlagos életkora a diagnózis idején 30,8 év (5-56 év) volt. 49 beteg (67,1%) részesült korábban IFX kezelésben. Az IFX kezelés abbahagyása és ADA-ra történő váltás 10 beteg esetén (20,4%) elsődleges hatástalanság, 18 beteg esetén (36,7%) hatásvesztés, míg szintén 18 beteg esetén (36,7%) pedig allergiás reakció jelentkezése miatt történt; 3 betegnél (6,1%) egyéb okok játszottak közre. A bevonási időszakban a betegek 32,9%-a részesült szteroid és 52%-a immunszuppresszív kezelésben. Az összes beteg - három beteg kivételével – (95,9%), az indukciós kezelés során 160 mg készítményt kapott a 0. héten, majd 80 mg-t a második héten. Az ADA kezelés megkezdésekor a pMayo átlaga 7,1 pont, az endoszkópos Mayo átlaga 2,7 pont, az átlagos CRP szint 15,7 mg/l volt. A tizenkettedik hét végén, az indukciós kezelés befejezése után az elsődleges hatástalanság aránya 24,7%-nak, a klinikai választ és remissziót mutató betegek aránya pedig 49,3 % és 26%-nak bizonyult. A 30. hétre a betegek további 9,1 %-ánál volt megfigyelhető hatásvesztés, a többi beteg között a klinikai válasz és a remisszió aránya pedig 34,1%-nak és 56,8%-nak bizonyult. Az 52. héten 8,3 % volt a hatásvesztők, 33,3% a reszponderek és 58,3% a remisszióban levő betegek aránya. Az összes bevont beteg 45,2 %-a mutatott tartós klinikai választ 52 héten keresztül.

Az ADA kezelés megkezdésének időpontjához viszonyítva, a pMayo aktivitási index értéke és a CRP szint szignifikánsan lecsökkent a 12. ($p<0,001$; $p<0,001$), a 30. ($p<0,001$; $p<0,001$) és az 52. ($p<0,001$; $p=0,03$) hétre, habár további szignifikáns javulás nem volt kimutatható a klinikai aktivitás és CRP szint tekintetében a 30. és 52. hétre a 12. héthez képest.

A vizsgálat során 13 betegben (17,8%) történt dózisszűrités, 20 betegnél kellett leállítani az ADA kezelést az egy éves terápiás időszak leforgása előtt (47,5%-ban elsődleges hatástalanság, 17,5%-ban hatásvesztés, 7,5%-ban intolerancia, 35%-ban beteg-együttműködés hiánya, kontrollokon való nem megjelenés miatt). Enyhe mellékhatás 3 betegnél alakult ki (bőrkiütés két betegnél, fáradtság és izomfájdalom egy betegnél) a teljes kezelési időszak alatt. Súlyos mellékhatás, Tbc-s fertőzés vagy daganatos megbetegedés egy esetben sem fordult elő, azonban 5 beteg (5,4 %) esetében szükséges volt a colectomia elvégzésére. A megelőző IFX kezelés nem mutatott összefüggés a betegség kimenetelével, a dózisszűrités szükségességével vagy a mellékhatások kialakulásának gyakoriságával. Endoszkópos vizsgálat a 0. héten 3 beteg kivételével minden esetben megtörtént, az 52. héten 21 betegnél történt colonoscopos ellenőrzés.

Az 52. hétre a vizsgált betegek 48,1 %-a ért el nyálkahártya-gyógyulást, ugyanekkor az átlagos endoszkópos Mayo pontérték szignifikáns csökkenést (2,6 vs 1,5; $p<0,001$) mutatott a kiinduláshoz viszonyítva. Komplet klinikai és endoszkópos remisszióban a betegek 55,6 %-a volt ebben az időpontban.

3.c. Az anti-TNF- α kezelés és a perianális sebészeti beavatkozás együttes rövid- és hosszútávú hatékonysága perianális, fisztulázó Crohn betegségben

A vizsgált periódusban 68 betegnél indult biológiai terápia perianális vagy enterocutan (EC) sipolyok megjelenése miatt: 53 esetben IFX-ot és 15 esetben ADA-ot alkalmaztunk. A betegek 13%-ban biológiai monoterápia zajlott, a többi esetben kombinált immunosuppresszív + biológiai kezelés. A vizsgált periódust megelőzően az ADA-val kezelt betegek közül 10 beteg (66,7%) kapott már IFX-ot betegsége luminális aktivitása miatt, ebből a váltására allergiás reakció miatt 5, hatásvesztés miatt 2 esetben került sor, 3 esetben pedig leállt a kezelés pénzügyi okok miatt. A biológiai terápia átlagosan 6,5 éves betegség fennállás után indult, a betegek közel egy harmadában már az első évben, kétharmaduknál viszont 10 éven belül volt rá szükség.

A férfiak és nők arányában (33/35) nem mutatkozott szignifikáns eltérés. Nagy szórást láttunk viszont az életkor tekintetében (átlag 26 év, 10-62). Kiemelendő, hogy a gyakran agresszívebb és rosszabb prognózisú fiatalkori forma viszonylag nagy arányban volt jelen, 12 beteg a diagnózis időpontjában még nem töltötte be a 17. életévét (A1 csoport). Az esetek háromnegyedében komplex fisztulákat igazoltak a vizsgálatok, melyhez közel 5%-ban társultak EC sipolyok is. A betegek harmadánál a rectum gyulladása is kimutatható volt. 24 esetben (35%) már a diagnózis felállításakor jelen volt a perianális érintettség és a fisztula. A vizsgált csoportban a diagnózis felállításakor a colon (L2) és ileocolon (L3) lokalizáció közel azonos arányban fordult elő (29 illetve 28 beteg, 42,6% és 41,1%), és a betegek többségénél (57,4%) a CD már a kezdetektől penetráló viselkedést mutatott (B3).

A kombinált TNF- α gátló és sebészeti terápia hatékonysága. A biológiai terápia megkezdését követő 12. hétre a kezdeti átlagosan 273 pontos CDAI érték (38-598, medián: 302) 140 pontra (30-389, medián: 120), majd az 52. hétre 109 pontra (0-407, medián: 75) csökkent. Az indukciós terápia végén az esetek közel háromnegyedénél a CDAI értékének legalább 100 pontos csökkenését láttuk, és ezen belül a betegek 60%-a került komplett remisszióba. A perianális terület gyulladása mérséklődött, a PDAI érték a kezdeti átlagos 6,8 pontról (1-15, medián: 6) a 12. hétre átlagosan 3,9-re (0-14, medián: 4), az első év végére átlagosan 2,2 pontra (0-11, medián: 2,2) csökkent. Az indukció hatására a PDAI 3 pontot meghaladó csökkenése több mint 80%-ban volt kimutatható, összesen 9 esetben (13%) a fisztulák záródtak. A fenntartó kezelést 20 betegnél kellett megszakítani. Ennek hátterében az esetek felében a gyógyszerrel szembeni túlérzékenységi reakció megjelenése állt. 5 esetben hatásvesztés jelentkezett, amely emiatt ismételt sebészi beavatkozásra volt szükség. Egy esetben a kezelés alatt diagnosztizáltak húgyhólyagrákot, a beteg a terápia leállítását követő egy éven belül hunyt el. A többi betegnél az együttműködés elégtelensége illetve az aktuális finanszírozási lehetőségek hiánya vezetett a kezelés leállításához.

Az egy éves kezelés során 26 esetben (38,3%) záródtak a fisztulák, átlagosan a terápia 20 hetére (medián idő 10 hét). A terápia elhagyását követően illetve a hatásvesztés miatt 46,2%-ban a sipolyok recidiváltak. A biológiai terápia megkezdése előtt szeton-drenázsra a betegek 57,4%-ánál került sor, 63,4%-ban tályogfeltárássra és 11%-ban deviáló sztómára volt szükség.

A szeton-drének eltávolítása egyedi mérlegelés alapján történt átlagosan 20. héten (4-68 hét), de a drenált betegek 61,5%-a a tanulmány lezárásakor is szetonnal élt.

Az egy éves TNF- α gátló kezelés végére a betegek felénél kiegészítő sebészi beavatkozásra volt szükség: ebből 31,8%-ban tályog feltárást, 70,6%-ban ismételt szeton drenázst végeztek. 1 betegnél vált elkerülhetetlenné a kezelés mellett is a székletdiverzió és sztómaképzés.

Az indukciós terápia az ileocolon lokalizáció esetén (L3) 90%-ban eredményezett terápiás választ, szemben a terminalis ileum és izolált colon lokalizáció 80% alatti értékével. A kezdetben sztenotizáló viselkedést mutató Crohn-betegek 1/3-a nem reagált megfelelően az indukcióra, míg a másik két alcsoportban a terápia refrakter esetek gyakorisága alig haladta meg a 10%-ot. A vizsgálati csoportban 21 beteg dohányzott, esetükben a nem-dohányzó csoporthoz viszonyítva nem találtunk szignifikáns különbséget sem a 12. héten észlelt terápiás válaszban, sem az egy éves kezelés alatt elért komplett fisztulazáródás arányában, továbbá nem volt magasabb náluk a műtéti beavatkozások aránya sem. A betegség lokalizációját, kiterjedését, fennállási idejét, a végbél gyulladását, a fisztula jellegzetességeit tekintve a logisztikus regresszió során nem láttunk szignifikáns eltérést.

4. A nyálkahártya endoszkópos gyógyulásának vizsgálata egy éves biológiai kezelést követően Crohn betegségben és colitis ulcerosában

A CD és UC klinikai aktivitása egy éves kezelést követően. A medián CDAI 60 (IQR 39,3-96) ($p<0,001$) és a medián pMayo pont 0 (0-4) ($p<0,001$) volt az egy éves kezelés végére. CD esetén 35 a 41 betegből (85%) és UC-ban 12 a 22 betegből (55%) került klinikai remisszióba.

Endoszkópos aktivitás a kezelést megelőzően és egy év után. Az endoszkópia során minden alkalommal megtörtént az ileum vizsgálata is. A SES-CD és az endoszkópos Mayo pontok mediánjai is szignifikánsan javultak az egy éves anti-TNF- α kezelés hatására [SES CD: 16 (IQR 12-23) vs 5 (IQR 3-9), $p<0,001$], [eMayo: 3 (IQR 2-3) vs 1 (IQR 0-2) $p<0,001$]. A NYGY gyakorisága CD-ben 23/41 beteg (56%), UC-ben 7/22 beteg (32%). A gyógyult nyálkahártyájú betegek közül CD esetén 96%, UC-ben 71% volt klinikailag is remisszióban. Mély remisszió (endoszkópos + klinikai) volt észlelhető 22 Crohn és 5 colitis ulcerosás betegben.

A biológiai terápia újraindításának gyakorisága. A NYGY és a terápia újraindítása közötti kapcsolat. Az egy éves utánkövetés során a klinikai remissziós csoportból 11 (11/47; 23,4%), a mély remissziós betegek közül 18 esetben (18/27; 66,6%) volt szükség a terápia újakezdésére. CD-ben, 32 betegben (78%), kezdődött újra a biológia terápia átlagosan 5 hónap elteltével (3.5-6 hónap). Az ismételt relapszus idején a medián CDAI 332 (121-371) volt. UC-ben 13 esetben (59%) volt szükség ismételt kezelésre, átlagosan 7,5 hónap (4-11) elteltével. A pMayo medián értéke 6,5 (5,3-7) volt az újakezelés megkezdésekor. Megjegyezzük, hogy a terápiát újra kellett indítani colitis ulcerosában mind az 5 mély remisszióba került betegnél, valamint a hét klinikai remisszióban lévő beteg közül 5 esetben. Az anti-TNF- α terápia újakezdésekor nem történt általában endoszkópos vizsgálat, csak néhány esetben. Az újraindított terápiára kedvező választ adott CD esetén a kezelt betegek 81%-a, UC-ben pedig 54%-a, átlagosan 8 héten belül.

A Kaplan-Meyer analízis során Log-Rank és Breslow tesztekkel használva nem volt különbség a biológiai terápiamentes túlélésben a nyálkahártya gyógyult és nem gyógyult betegekben sem CD,

Az egyváltozós analízis során egyik vizsgált paraméter (nem, betegség fennállás időtartama, dohányzás, korábbi appendectomia, kiterjedés, lokalizáció, betegség típusa, az anti-TNF- α kezelés fajtája, korábbi biológiai kezelés, korábbi sebészeti beavatkozás, extraintesztinális tünetek, szteroid terápia az indukció során, kombinált immunosuppresszív kezelés, CRP szintje a leállításkor) sem mutatott összefüggést a terápia újakezdésének szükségességével sem CD, sem UC esetén.

5. *A klinikai remisszió és a nyálkahártya gyógyulás közötti korreláció colitis ulcerosában*

A betegség aktivitás és kiterjedés megoszlása. A betegség a klinikai tünetek szerint inaktív volt 63 (átlagos CAI 1,49), enyhe aktivitást mutatott 23 (átlagos CAI 6,57), közepeset 13 (átlagos CAI 9,6) és súlyos aktivitást 1 esetben (CAI 15). A pMayo pontrendszer alapján a betegek aktivitás szerinti megoszlása a következő volt: inaktív volt 48 eset (átlag pMayo 0,71), enyhe aktivitást mutatott 16 eset (átlagos pMayo 3,25), közepes aktivitású volt 22 eset (átlagos pMayo 5,5) és súlyos aktivitás volt észlelhető 14 esetben (pMayo 7,93). A betegség kiterjedése a következő volt: proctitis 19 esetben (átlagos CAI 2,95; átlagos pMayo 2,32), bal oldali UC 47 betegben (átlagos CAI 3,57; átlagos pMayo 3,09) és kiterjedt colitis 34

esetben (átlagos CAI 4,91; átlagos pMayo 3,79). Bár egyértelműnek tűnt a tendencia kiterjedtebb betegség és a magasabb aktivitás között, statisztikailag szignifikáns eltérés nem volt bizonyítható.

Endoszkópos és szövettani aktivitás. Az EI alapján mérsékelt aktivitást 29 betegben (átlagos EI 5,24), közepeset 23 esetben (átlagos EI 8,09), míg súlyosat 11 vizsgálatnál (EI 10,73) észleltünk. NYGY 37 betegnél volt észlelhető, közöttük az átlagos EI értéke 1.59 volt. A Mayo endoszkópos pontszámot használva (eMayo) értékelésül a következő csoportokat azonosítottuk: NYGY 16 (eMayo 0), enyhe aktivitás 19 (eMayo 1), közepes aktivitás 25 (eMayo 2), míg súlyos aktivitás 40 betegben (eMayo 3). A klinikai és endoszkópos indexek szignifikáns korrelációt mutattak (CAI és EI; $p=0,029$), (pMayo és eMayo; $p=0,0001$). A szövettani vizsgálat során inaktív állapotot 14 esetben (átlagos Riley érték 1,93), enyhe aktivitást 10 betegnél (átlagos Riley érték 7,5), közepeset 15 esetben (átlagos Riley érték 11,93), míg súlyos gyulladást (átlagos Riley érték 14,68) 28 esetben állapítottunk meg. A szövettani aktivitás statisztikailag szorosabb korrelációt mutatott az e Mayo értékekkel, mint az EI-vel ($p<0,001$ és $p=0,026$).

A NYGY és a klinikai aktivitás összefüggése. Amikor a klinikai és endoszkópos aktivitás jellemzésére a CAI-t és az EI-t használtuk, 33 esetben észleltünk NYGY-t a 63 klinikailag inaktív betegből. 20 esetben enyhe, 9 esetben közepes, 1 esetben súlyos aktivitás volt észlelhető klinikai tünetmentesség mellett. 4 betegnél a NYGY endoszkópos képe mellett klinikailag aktív volt a betegség, az aktivitás valamennyi esetben enyhe fokú volt. A Mayo indexek használatakor a 48 remisszóban lévő beteg közül 15 esetben észleltünk komplett NYGY-t, 13 esetben enyhe, 10 esetben közepes és 10 esetben súlyos endoszkópos aktivitást. A 16 beteg közül, akik komplett NYGY-t mutattak, 15 betegsége volt klinikailag inaktív, míg egy beteg közepes súlyosságú klinikai aktivitást mutatott.

6. A biológiai kezelés megkezdésének időzítése hogyan befolyásolja a későbbi hospitalizációs igényt Crohn betegségben és colitis ulcerosában?

Beteg jellemzők. 194 IBD-ben szenvedő beteg [152 CD, 42 UC; férfi/nő: 88/106; medián életkor a diagnózis idején: 24,0 év (IQR:19-30 év); betegség fennállás időtartama: 8 év (IQR: 8-12,5 év)] akiknek az anti-TNF- α megkezdése 2008. január 1. után történt, került bevonásra a tanulmányba.

A Crohn betegek 60%-nak vékony- és vastagbél érintettsége is volt, és kétharmaduknak komplikált, nem tisztán gyulladásos fenotípusa volt, a perianális érintettség gyakorisága 47,4% volt. A medián betegség fennállás ideje az anti-TNF- α terápia megkezdéséig 5 év volt CD-ben és 6 UC-ben. A konkomittáló szteroid és immunoszuppresszív kezelés gyakori volt a betegek között mindkét betegcsoportban. Megjegyezzük, hogy a Crohn betegek 84,2% szedett azathioprint is, és 40,1%-ban megelőző hasi sebészeti beavatkozás is történt.

Hospitalizációs gyakoriság a biológiai terápia előtt és után: az időzítés fontossága. Az IBD-vel összefüggő hospitalizáció gyakorisága szignifikánsan magasabb volt a biológiai kezelést megelőző két évben, mint az anti-TNF terápia alatt (61,6/100 betegév vs 43,2/100 anti-TNF+ betegév; OR:0,69; 95% CI: 0,60-0,79; $p<0,001$ χ^2 teszttel Yates korrekciót követően valamint $p=0,014$ az események számára McNemar teszttel) az egész cohortban. A biológia terápia megkezdését követően nem volt szignifikáns különbség a hospitalizációk gyakoriságában az első és az azt követő évek között (első év: 42,8/100 vs ezt követő évek: 38,6/100 anti-TNF+ betegév).

A hospitalizáció rizikója csak CD-ben csökkent szignifikánsan (65,6/100 betegév vs 41,2/100 anti-TNF+ betegév; OR:0,59; 95% CI: 0,51-0,70; $p<0,001$ χ^2 teszttel Yates korrekciót követően valamint $p=0,02$ az események számára McNemar teszttel), UC-ben nem (48,8/100 betegév vs 54,3/100 anti-TNF+ betegév; $p=NS$). Crohn betegségben nem volt különbség a TNF- α kezelést követően a hospitalizáció gyakoriságában az első és azt követő évek között (42,1/100 vs 38,5/100 anti-TNF+ betegév), valamint az anti-TNF- α terápia típusa alapján sem mutatkozott szignifikáns különbség a hospitalizáció viszonylatában a terápia megkezdése előtt és után ($p_{IFX}=0,001$; OR:0,49 és $p_{ADA}=0,05$; OR:0,78; McNemar teszt). CD esetén az összes sebészeti beavatkozás (major+minor) gyakorisága csökkenést mutatott a biológiai terápia megkezdését követő első évben a terápia előtti két éves periódushoz viszonyítva (18,8/100 betegév vs 12,5/100 betegév; $p=0,07$), azonban a major, hasi sebészeti beavatkozások számában nem jelentkezett ez a csökkenés (7,9/100 vs 7,2/100 betegév). Érdekes, hogy a biológiai terápiát követő egy évben elvégzett sebészeti beavatkozások 88,9%-ban olyan betegeknél váltak szükségessé, akik korábban nem kaptak biológiai kezelést. Az anti-TNF- α terápiát megelőző két évben sebészeti beavatkozáson átesett betegek közül viszont mindösszesen 2

(4,9%) esetben volt szükség ismételt műtétre az anti-TNF- α terápiát követő egy éven belül és 14,6%-ban az utánkövetés teljes ideje alatt.

A fentiekben túl tendenciosus összefüggés volt észlelhető CD-ben a biológiai terápia kezdésének időzítése és a hospitalizáció rizikója között. A diagnózist követően 3 éven belül megkezdett biológiai kezelés szignifikánsan csökkentette a hospitalizációs igényt (81,7/100 beteg vs 48,6/100 anti-TNF+ beteg; OR:0,60; 95% CI: 0,48-0,75; $p < 0,001$ χ^2 teszttel Yates korrekciót követően valamint $p = 0,017$ az események számára McNemar teszttel) szemben a későbbi terápiás indítással (53,4/100 beteg vs 35,3/100 anti-TNF+ beteg; OR:0,48; 95% CI: 0,27-0,85; $p = 0,015$ χ^2 teszttel Yates korrekciót követően, azonban $p = 0,38$ az események számára McNemar teszttel). Szenzitivitási analízissel, amennyiben a korai kezdet határát 4 évre emeltük, nem találtunk változást a fenti tendenciában.

A hospitalizáció prediktorai. A klinikai fenotípus és a hospitalizációs rizikó lehetséges összefüggéseit szintén vizsgáltuk. Crohn betegségben az anti-TNF- α kezelés megkezdése előtti két évben a női nem (OR:1,92; 95% CI: 1,03-3,82; $p = 0,04$) és a nem-gyulladásos, komplikált fenotípus ($p = 0,07$) bizonyult rizikófaktornak. A terápia mellett a komplikált betegség fenotípus (OR:2,60; 95% CI: 1,25-5,39; $p = 0,01$), a megelőző sebészeti beavatkozás (OR:1,92; $p = 0,05$) és a konkomitáló azathioprin kezelés ($p = 0,01$) mutatott pozitív kapcsolatot egyváltozós analízis alapján a hospitalizáció rizikójával. Logisztikus regressziós analízis alkalmazása során a komplikált betegség viselkedés és az azathioprin alkalmazása mutatott szignifikáns összefüggést a hospitalizációval, míg az anti-TNF- α kezelés típusa, a betegek neme, a perianális érintettség és a korábbi sebészeti beavatkozás nem korrelált. Egyetlen vizsgált paraméter sem mutatott szignifikáns kapcsolatot UC esetén a hospitalizációval.

7. Az MMP-9 székletmarker értéke a colitisz ulcerosa differenciál diagnosztikájában és a gyulladásos bélbetegségek különböző formáiban az aktivitás monitorizálására

7.a. UC differenciáldiagnózis.

Széklet MMP-9 szintek a különböző csoportokban. Az életkort tekintve nem volt szignifikáns különbség a csoportok között (kontroll, IBS-D, UC) ($p = 0,916$). A széklet MMP-9 szintek szignifikáns eltérést mutattak: UC-ben szignifikánsan magasabb értékek voltak észlelhetőek a másik két csoporthoz képest. A kontroll

csoportban kifejezetten alacsony értékek voltak észlelhetőek: közel az esetek felében az assay alsó meghatározási limitjének szintjét sem érték el (átlag: $0,0208 \pm 0,045$ ng/ml). Hasonlóképpen az IBD-D csoportban is alacsony volt az átlagos MMP-9 szint ($0,0017 \pm 0,008$ ng/ml), míg UC-ben magas ($15,65 \pm 20,14$ ng/ml) értékeket észleltünk. Az UC és a másik két csoport közötti differenciálás cut-off értéke $0,245$ ng/ml-nek bizonyult (AUC = 0,939). Ezt a cut-off értékek alkalmazva a szenzitivitás 85,1%, a specificitás 99,9% volt.

Az UC aktivitása és az MMP-9 összefüggése. Az MMP-9 értéke szignifikánsan korrelált a Mayo ponttal ($R=0,616$; $p<0,001$; AUC:0,905), és az eMayo értékkel ($R=0,653$; $p<0,001$; AUC:0,900) is. A széklet MMP-9 érték szignifikánsan alacsonyabb volt inaktív betegség esetén a mérsékelten vagy súlyosan aktív betegekhez viszonyítva.

A széklet MMP-9 és a széklet calprotectin szintek korrelációja UC-ben. 24 kolitiszes betegben a széklet calprotectin (CP) is meghatározásra került az MMP-9 mellett. Szignifikánsan korrelált a két széklet marker értéke egymással ($R=0,495$; $p=0,014$).

Az MMP-9 szorosabb összefüggést mutatott mind az endoszkópos (MMP-9: $R=0,653$; $p=0,002$; AUC:0,939; CP: $R=0,587$; $p=0,003$; AUC:0,895), mind az összMayo (MMP-9: $R=0,718$; $p=0,002$; AUC:0,905; CP: $R=0,587$; $p=0,016$; AUC: 0,895) pontokkal, mint a széklet CP.

7.b. Az aktivitás monitorizálása.

Endoszkópos és klinikai aktivitás. A Crohn betegek 70,7%-ban aktív betegség volt észlelhető az endoszkópia során (26,9%-ban mérsékelt, 14,6%-ban közepes és 29,2%-ban súlyos). UC-ben 83,3%-ban találtunk endoszkóposan aktív gyulladást (27,8% mérsékelt, 14,8% közepes és 40,7% súlyos aktivitás). A SES-CD medián értéke endoszkópos remisszió esetén 1,9 (IQR: 0-1,25), aktivitás esetén 14 (IQR:8-24) volt. UC-ben az inaktív esetek mediánja 0, az aktívaké pedig 2 (IQR: 1-3) volt. Pouchitist a vizsgált esetek 50%-ban detektáltunk, a PAI medián endoszkópos pontja 3 (IQR: 2-4) volt. A medián értéke a hisztológiai D'Haens, Riley és pouchitis szövettani skálának 8 (IQR: 7-9) volt aktív CD-ben, 13 (IQR: 6,5-14) volt aktív UC-ben és 4 (IQR: 2-5) volt aktív pouchitis esetén. A klinikai aktivitások a következőképpen alakultak: medián CDAI

210 (IQR: 183-275) volt aktív és 80 (IQR: 61-113) inaktív CD-ben; a medián pMayo 6 volt (IQR: 4-6) aktív és 1 (IQR:0-1) klinikai remisszióban; aktív pouchitis esetén a medián PAI értéke 10 volt.

Széklet CP és MMP-9 értékek CD-ben. A medián széklet CP értéke 500 µg/g volt endoszkóposan aktív és 142 µg/g inaktív esetekben; a medián MMP-9 endoszkópos aktivitás esetén 1,53 ng/ml, míg inaktív esetekben 0,61 ng/ml volt. A medián széklet CP koncentráció 650 µg/g volt klinikai aktivitás és 159 µg/g klinikai remisszió esetén. A CP koncentráció szignifikánsan korrelált a CDAI-val ($p=0,012$). Nem találtunk szignifikáns összefüggést viszont a CP és a SES-CD, valamint a CP és a hisztológiai aktivitás között. Érdekes, hogy az adatok betegség lokalizáció alapú további részletes elemzése során szignifikáns összefüggés volt a CDAI és a CP között vastagbél lokalizációjú CD esetén szemben az ileális és ileoceekális érintettséggel (0,03 vs 0,5 és 0,06). A medián MMP-9 koncentráció 1,53 ng/ml volt klinikai aktivitás és 0,95 ng/ml inaktivitás esetén. A széklet MMP-9 nem korrelált sem a CDAI, sem a SES-CD, sem a D'Haens pontokkal. Cut-off értéket nem lehetett számolni, mert az AUC minden esetben 0,89 alatt volt. A széklet CP és MMP-9 értékek határérték szignifikanciát mutattak ($R=0,39$; $p=0,06$).

Széklet CP és MMP-9 értékek UC-ben. Endoszkóposan aktív betegekben a széklet CP értéke 300 µg/g, az MMP-9 szintje pedig 6,17 ng/ml volt, inaktivitás esetén a CP 121 µg/g, az MMP-9 pedig 0,7 ng/ml volt. A medián széklet CP értéke 630 µg/g volt klinikai aktivitás és 146 µg/g inaktivitás esetén. A széklet CP összefüggést mutatott a Mayo értékkel ($p=0,05$), az endoszkópos Mayo pontokkal (0,017), de a Riley pontrendszerrel nem. A medián MMP-9 koncentráció 6,62 ng/ml és 0,81 ng/ml volt az aktív és inaktív esetekben. A széklet MMP-9 szignifikáns összefüggést mutatott a klinikai ($p=0,05$), az endoszkópos ($p=0,021$) és a hisztológiai aktivitással ($p=0,033$) is. Bár az AUC egyetlen elvágópont esetén sem érte el az optimális, 0,89-es értéket, azért meg lehetett határozni a legoptimálisabb értékeket. A legmegfelelőbb MMP-9 cut-off érték a klinikai aktivitás elválasztására 0,35 ng/ml volt 93%-os szenzitivitással és 63%-os specificitással ($AUC=0,74$). Az endoszkópos aktivitás esetén az optimális elvágópont 0,20 ng/ml-nek bizonyult, ebben az esetben a szenzitivitás 96%, a specificitás 75% ($AUC=0,806$) volt.

Széklet CP és MMP-9 értékek pouchitisben. A medián széklet CP értéke 560 µg/g volt pouchitis esetén, míg a nem-gyulladt pouchos betegekben 96,5 µg/g volt ez az érték. A széklet CP szignifikáns korrelációt mutatott

a pouchitis endoszkópos és hisztológiai aktivitásával ($p=0,0001$; $p=0,0002$). A medián MMP-9 érték szignifikánsan különbözött a pouchitises és a gyulladást nem mutató esetekben (16,9 ng/ml vs 1,34 ng/ml, $p=0,009$). A széklet MMP-9 ezen felül korrelációt mutatott szintén az endoszkópos és hisztológiai aktivitással is ($p=0,011$ és $p=0,002$). Az MMP-9 cut-off értéke a klinikai és endoszkópos aktivitás elválasztására egyaránt 0,24 ng/ml volt egyaránt 87%-os szenzitivitással és specificitással (AUC= 0,73 és 0,76). A széklet CP és MMP-9 értékek szignifikáns összefüggést mutattak ($R= 0,55$; $p=0,009$).

Gyulladásos laboratóriumi és székletmarkerek. A CRP medián értékei 21 mg/l és 4,95 mg/l voltak klinikailag aktív és inaktív CD-ben, 8,6 mg/l és 2,15 mg/l az UC aktív és inaktív eseteiben, míg 14,2 ml/l és 5 mg/l medián értékeket észleltünk aktív pouchitis megléte illetve hiánya esetén.

Egyetlen vizsgált laboratóriumi marker sem mutatott korrelációt egyik székletmarkerrel sem CD vagy UC esetén. Pouchitis esetén viszont szignifikáns összefüggés volt mind a CP, mind az MMP-9 és a thrombocyta szám között (medián thrombocyta szám értéke pouchitisben 305,5 g/l; $p=0,012$ és $p<0,0002$). Kohortunkban a betegek terápiája és a székletmarkerek között nem találtunk statisztikai összefüggést.

8. A sikeres indukciós IFX kezelést követően a terápia felfüggesztése esetén a CD különböző formáiban meddig és milyen százalékban tart ki a kedvező hatás

6. hónap. Az IFX indukció kedvező klinikai hatékonysága az 50 beteg közül 28-nál maradt meg (56%). A 19 luminális típusú Crohn beteg közül 15 esetben nem volt észlelhető fellángolás (78,9%). Ebben a 15 betegben az immunosuppresszív kezelés dózisa stabil maradt, a szteroid kezelést 12 esetben abba lehetett hagyni. A 4 esetből, mikor fellángolás következett be, 2 esetben IFX ismételt kezelés történt, 2 esetben pedig parenterális szteroid kezelésre és az immunosuppresszív gyógyszerek dózisának emelésére került sor, valamennyi esetben hospitalizáció során. A fisztulázó esetek közül 13 esetben nem következett be ismételt aktivitás (41,9%) változatlan kezelés mellett. A visszaeső betegek közül 3 esetben perianális sebészeti beavatkozás történt, on-demand IFX kezelés 8 beteg esetében indult el, míg 7 esetben az immunosuppresszív gyógyszer dózisa került emelésre.

12. hónap. 22 beteg maradt szteroidmentes remisszióban az első év végéig (44%). 11/19 (57,9%) beteg luminális kórformával és 11/31 fisztulázó beteg (35,5%) nem mutatott aktivitási tüneteket az első év végén.

A két csoport között szignifikáns különbség mutatkozott a remissziós arány és időtartam tekintetében ($p=0,014$).

Ebben a hat hónapos periódusban további 7 esetben került sor hospitalizációra (4 esetben súlyos aktivitási tünetek, 3 esetben fisztulával kapcsolatos sebészeti beavatkozás miatt). A 6. hónapban remisszióban lévő betegek közül (15 luminális, 13 fisztulázó CD) 4 luminális beteg esetén volt fellángolás, mely minden esetben parenterális szteroid kezelést igényelt. A 13 fisztulázó beteg közül 2 recidivát kellett sebészeti kezelni. IFX kezelés nem indult újra ebben a periódusban. Az egy éves periódus végén remisszióban maradt 8 vastagbél, 7 ileum, 6 ileum+vastagbél és 1 duodenum lokalizációjú beteg. Az aktív dohányosok között a remisszióban maradt betegek aránya 31,6%, míg a nem dohányosok között 51,6% volt. A tendencia ellenére szignifikancia nem volt kimutatható sem a lokalizáció, sem a dohányzás tekintetében.

9. A hatásvesztés gyakorisága és prediktív tényezői 52 hetes IFX és ADA kezelés során Crohn betegeknél

61 Crohn beteg esett át hatékony indukciós kezelésen (klinikai válasz vagy remisszió az indukció végére), melyet fenntartó kezelés követett. 35 beteg IFX-t, 26 ADA-t kapott. Az IFX csoportban valamennyi beteg biológiai terápia naív volt, míg az ADA esetén mindösszesen 10 beteg (38,5%) nem kapott korábban biológiai kezelést. Az ADA-val kezelt betegek 23%-a kapott emelt dózisú, 160/80 mgos indukciós kezelést. Enyhe női predominancia volt megfigyelhető, a betegség átlagos kezdeti ideje 26 év volt, a biológia terápia megkezdéséig eltelt átlagos idő 6,8 évnek bizonyult. Megközelítőleg minden harmadik beteg dohányzott, és minden hatodik beteg esett át korábbi appendectomián. Csaknem a betegek 2/3-ban történt korábban már sebészeti beavatkozás. Vastagbél lokalizáció (L2) és penetráló viselkedés (B3) volt a leggyakoribb.

Az indukció hatékonysága és a hatásvesztés gyakorisága. Az indukció 70,5%-ban remissziót, 29,5%-ban pedig kedvező választ (CDAI legalább 100 pontos csökkenése) eredményezett a beválasztott betegek között (*nota bene* csak olyan beteg kerülhetett bevonásra, akiknél hatékony volt az indukció). Hatásvesztés (loss of response, LOR) 22 betegnél fordult elő a vizsgálat során (36%). LOR-t követően 86%-ban dózissemelés (IFX) vagy dózissűrítés (ADA) történt. A terápia intenzifikálása 36,8-ban remissziót, 26,3%-ban pedig klinikai választ eredményezett. A 22 beteg közül 16 ADA (72,7%), 6 IFX (27,3%) terápiát kapott. A 16

ADA-val kezelt beteg közül 5 nem kapott korábban biológiai kezelést; 1 beteg certolizumab pegolt kapott korábban klinikai tanulmány keretei között, míg 10 beteg IFX-t kapott korábban és allergiás reakció kialakulása miatt állt le az IFX kezelés. Az összes ADA-val kezelt beteg esetén hetenkénti adagolásra váltottunk, az IFX dózisa emelésre került 3 esetben 10 mg/tskgra, 2 esetben shifteltünk ADA-ra, míg egy esetben sebészeti beavatkozás történt. LOR esetén a betegek 42,1%-a kapott immunoszuppresszív kezelést és 36,8% kortikoszteroidot, míg a tartós klinikai választ mutató betegek között 86,8% volt az immunoszuppresszív kezelés és 48,7% volt a szteroid kezelés gyakorisága a biológiai terápia kezdetekor. A kortikoszteroid kezelést valamennyi esetben le lehetett állítani a tanulmány során.

A hatásvesztés prediktorai. Összehasonlítottuk a 22 hatásvesztő beteget a 39 tartós klinikai választ mutató beteggel (kontroll csoport, 29 IFX, 10 ADA kezelés, az adalimumabos betegek között 5 anti-TNF- α naív). A két csoport között nem volt szignifikáns különbség: a betegség lokalizációjában, a viselkedés szerinti altípusban, a perianális szövődmények gyakoriságában, a korábbi appendectomia előfordulásában, az első kezelés idejében észlelt betegségstartamban, a CD kezdő életkorában, a kezelést megelőző sebészeti beavatkozások gyakoriságában, a kezelés kezdetekor észlelt klinikai aktivitásban (CDAI). Az ADA-s csoportot külön vizsgálva nem volt különbség a hatásvesztő és remisszióban lévő betegek között az indukció típusában és a BMI-ben sem.

A hatásvesztő csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt az indukciós kezelésre remisszióba kerülő betegek aránya ($p=0,001$). Az átlagos CDAI értéke az indukció előtt és után 352,1 és 135,7 volt későbbi LOR esetén valamint 333,1 és 73,4 a tartós remissziós csoportban. A kezelés megkezdését követő 12. héten a CRP, a süllyedés, a hematokrit és a szérum vas ($p=0,003$; $p=0,001$; $p=0,028$; $p=0,042$) értéke szignifikánsan kedvezőbb volt a tartós remissziós csoportban. Ezek közül a laboratóriumi paraméterek közül az indukciót megelőzően csak a hematokrit érték mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között. A CRP normál tartományban volt az indukciót megelőzően LOR esetén 12,5%-ban, míg a kontroll csoportban 19,4%-ban. Az indukciót követően ez az arány 37,5% és 61,3% volt a két csoportban. A dohányzás szignifikánsan gyakoribb volt a kontroll csoportban ($p=0,024$). Szignifikánsan több beteg részesült immunoszuppresszív kezelésben a biológia terápia kezdetén ($p=0,001$) a kontroll csoportban. A hatásvesztés szignifikánsan gyakrabban fordult elő ADA kezelés esetén 16/26 (61,5%), mint az IFX kezelés során 6/35 (17,1%)

($p=0,04$). Az ADA-val kezelt hatásvesztő betegek között a korábban biológiai kezelést nem kapó, ún. naív betegek aránya 31.2%, míg az IFX csoportban 100% volt ($p=0,001$). A hatásvesztő csoportban szignifikánsan magasabb volt a korábbi biológiai kezelés gyakorisága ($p=0,001$).

A LOR gyakoribb volt a naív ADA betegek között is (5/10 beteg, 50%), mint az IFX (6/35 beteg, 17,1%) kezelés esetén ($p=0,004$). Ebben a kis betegszámú kohortban a LOR szignifikánsan hamarabb következett be ADA kezelés mellett ($p<0,001$), de minden esetben 5 hónapon belül történt. Az összehasonlítást a kis elemszám mellett nehezíti, hogy az IFX csoportban a dohányzás kétszer gyakoribb, az átlagos betegségtartam rövidebb, az immunszuppresszió alkalmazása pedig gyakoribb volt.

10. A szérumban TNF-alfa szint, az IFX völgyszint és az IFX-ellenes antitest szint mérésének értéke a biológiai kezelés során remisszióban lévő, infúziós reakciót elszenvedő és/vagy hatásvesztő gyulladásos bélbetegekben

Az első csoportban (36 beteg – LOR, allergia, mellékhatás) a medián CDAI 138 (IQR 68-186), a medián pMayo 5 (IQR 3-6), a másodikban (31 beteg – remisszió) 50 (IQR 34-70) illetve 1 (IQR 0-1) volt. A medián szérumban TNF- α szintje 10,5 pg/ml (IQR 3,2-18,9) és 6,3 pg/ml (IQR 1,5-15,7); a medián IFX völgyszint értéke 3,1 μ g/ml (IQR 2,6-4,7) és 3,5 μ g/ml (IQR 2,6-4,7) volt. 14 betegnél észleltünk AT pozitivitást, az AT medián értéke 933 μ g/ml (IQR 328-3306) volt. A ROC analízis alapján a szérumban IFX völgyszint elvágópontja az AT detektálásához 3,01 μ g/ml-nek bizonyult. AT pozitívítás esetén a szérumban TNF- α szintje szignifikánsan magasabb (24,23 pg/ml vs 6,28 pg/ml, $p=0,005$), az IFX völgyszintje pedig alacsonyabb (2,66 μ g/ml vs 3,86 μ g/ml, $p=0,015$) volt. Azonban a két csoport között nem találtunk különbséget a szérumban IFX völgyszint és az AT szint tekintetében. Az AT pozitív esetek közül 2-ben tapasztaltunk mellékhatást, 5 esetben LOR-t és 3 betegnél allergiás reakciót észleltünk. 37 olyan beteg volt, akik korábban már kaptak biológiai kezelést, közöttük az AT pozitívítás szignifikánsan gyakoribb volt ($p=0,048$). Dózis intenzifikáció 9 esetben történt, nem volt összefüggés a dózis intenzifikáció és az AT jelenléte között. A konkomitáló immunszuppresszió nem befolyásolta sem az IFX, sem az AT szinteket. Az emelkedett szedimentáció és magas CRP szignifikánsan korrelált az alacsonyabb IFX völgyszinttel ($p=0,04$ és $p=0,02$). A szérumban TNF- α szintje magasabb volt azokban a betegekben, akik nem kaptak szteroid kezelést ($p=0,038$).

11. Az influenza védőoltás hatékonyságának és biztonságosságának felmérése biológiai terápiával kezelt gyulladásos bélbetegekben más típusú terápiával összehasonlítva

A vizsgált betegek adatai. 209 IBD-ben szenvedő beteg (127 Crohn beteg, 82 colitis ulcerosás) került bevonásra a tanulmány során. 156 beteg kapott influenza védőoltást, 53 beteg a felvilágosítás ellenére nem kérte az oltást (kontroll csoport). Az oltás elfogadási arány ezek alapján 66,3% volt. Teljes virion vakcinát 57, split vakcinát 99 beteg kapott. A beoltott betegek átlagéletkora 27,9 év volt, nemi megoszlásuk: 84 nő és 72 férfi volt. A kontroll csoport betegeinek átlagéletkora 30,7 év volt, 29 nő és 24 férfi alkotta ezt a csoportot. A 156 vakcinált beteg közül 98 Crohn beteg és 58 kolitiszes volt. A medián betegségtartam CD-ben 9 év (IQR 5-13) és UC-ben is 9 év (IQR 4-15,8) volt. A kontroll csoport megoszlása: CD 29 beteg, medián betegségtartam 7 év (IQR 5-14); UC 24 beteg, medián betegségtartam szintén 7 év (IQR 4,5-12).

A 156 beoltott beteg közül 115 kapott valamilyen immunmódosító kezelést, míg 41 nem. A kontroll csoportban 32 beteg kapott immunkezelést, míg 21 nem részesült ilyen típusú terápiában. A betegeknek csak 8,3% kapott rendszeresen szezonális influenza védőoltást. 39 beteg (21,5%) kapott oltást a vizsgálatot megelőző évben, 25 beteg (13,8%) 3 éven belül és 3 beteg (1,7%) 5 éven belül. A betegek 63% nem kapott oltást a vizsgálatot megelőző öt évben.

Influenza A és B ellenanyag titerek. Az immunizáció előtti A és B ellenanyag titer (ET) értéke 33,8 és 341,3 RU/ml és 45,8-248,7 RU/ml között volt, ami azt jelentette, hogy mindegyik beteg influenza vírus elleni protektív ET titerrel rendelkezett már az oltás előtt. A posztimmunizációs Influenza A és B ET-k 43,9-301,5 RU/ml valamint 58,2-216,9 RU/ml közötti értékeknek bizonyultak. Az oltás utáni A és B ET-k szignifikánsan emelkedtek azokban a betegekben, akik split vakcinát kaptak (az átlagos ET emelkedés értéke 13,8 RU/ml volt Influenza A virussal szemben és 17,4 RU/ml a B virussal szemben) a kontroll csoporthoz viszonyítva (Influenza A ET átlagos változás: 9,4 RU/ml; Influenza B ET átlagos változás: 7,3 RU/ml) ($p=0,045$ Influenza A és $p=0,03$ Influenza B ET-re nézve). A kontroll csoportban észlelt emelkedő tendencia nem bizonyult szignifikánsnak.

Az Influenza A és B AT titerek emelkedése split vakcina esetén szignifikánsan magasabb volt, mint a teljes virionot tartalmazó oltás alkalmazásakor ($p=0,03$ Influenza A és $p<0,001$ Influenza B esetén). Az Influenza B

posztimmunizációs ET változása szintén szignifikánsan emelkedettebb volt split vakcina esetén a virionhoz viszonyítva az anti-TNF- α kezelést kapó betegekben ($p=0,002$). Azt azonban meg kell jegyezni, hogy a tanulmányban résztvevő betegek száma nem volt alkalmas arra, hogy össze tudjuk hasonlítani az ET-k változását a kontroll csoporthoz viszonyítva a különböző kezelési csoportokra nézve.

Az influenza vakcinációra adott celluláris immunválasz vizsgálata. A fehérvérsejtszám 2,78-17,6 g/l, a lymphocyta szám 0,38 – 2,09 g/l között volt az oltást megelőzően és 2,41 – 20,54 g/l illetve 0,79 – 4,38 g/l az immunizáció után. Az eltérések nem voltak szignifikánsak. Az IFN- γ szintek 9,9 – 39,1 pg/ml, a TNF- α értékek 11,6 – 360,4 pg/ml, az IL-2 szintek 14,7 – 152,6 pg/ml voltak oltás előtt. Az immunizációt követően az értékek a következőképpen alakultak: IFN- γ : 11,7 – 39,1 pg/ml, TNF- α : 8,5-216,9 pg/ml, IL-2: 13,8 – 152,3 pg/ml. Sem az IFN- γ , sem a TNF- α szintek nem változtak szignifikánsan a vakcináció hatására, azonban az IL-2 szintje szignifikánsan alacsonyabb lett a split vakcinációval oltottak között a teljes virionnal immunizáltakhoz képest.

A vakcináció hatása az IBD aktivitására. A 4 hónapos utánkövetési időszak alatt a kontroll csoportból 1, a vakcinált csoportból 21 (8 CD, 13 UC) betegnél alakult ki relapszus hasmenéssel vagy véres széklettel. A fellángoláskor az átlagos CDAI 273, az átlagos pMayo értéke pedig 4 volt. Mindkét vakcina esetén észleltünk fellángolást, azonban a 21 relapszusos beteg közül 15 IDFlu9 split oltást kapott. A fellángolás átlagosan 6 héttel az oltás után következett be. Ezt a 21 beteget további 4 hónapig intenzíven követtük tovább. A fellángolás 3 héten belül valamennyi esetben lecsengett: 11 betegnél spontán, két esetben szteroid, 5 esetben antibiotikum hatására, míg a maradék 3 betegnél a reguláris biológiai kezelés eredményeképpen.

A mellékhatások és az influenza-szerű tünetek gyakorisága. 26 betegnél alakult ki lokális reakció (fájdalom, bőrpír, melegség, duzzanat), 32-nél szisztémás tünetek (reszketés, hőemelkedés, láz, fáradtság, rossz közérzet, izomfájdalom) az oltást követően egy héten belül. A leggyakoribb lokális reakció az oltás helyén kialakult bőrpír volt, mely a betegek 11%-nál alakult ki és 48 órán belül minden esetben meg is szűnt. Nátha és torokfájdalom az oltást követően a betegek 39,7% és 28,8%-ban fordult elő, ezek a tünetek egy héten belül spontán elmúltak. A felső légúti hurutos tünetek az oltást követő első héten szignifikánsan gyakoribbak voltak az oltott betegekben, mint a kontroll csoport tagjaiban ugyanebben az időszakban (31,4% vs 9,4%,

$p=0,002$). Az utánkövetés későbbi időszakában már nem volt észlelhető különbség a két csoport között. Influenza-szerű tünetek az oltottak közül 7 betegben, a kontroll csoportban 1 esetben fordultak elő az oltást követő első négy hétben; az 5. és 16. hét között 6 oltott és 3 kontroll betegnél jelentkeztek ilyen szimptómák. Az influenza-szerű tünetek 12 Crohn betegnél és 5 colitisesnél fordultak elő, egy kivételével valamennyien immunmódosító kezelést kaptak. A helyi és szisztémás reakciók gyakoribban voltak a split vakcina alkalmazását követően a virionhoz viszonyítva ($p<0,001$).

12. a. *Lymphomás eseteink.*

Egy 39 éves férfi betegünkben III. típusú autoimmun polyglanduláris szindrómát (UC, primér sclerotizáló cholangitis, inzulin-dependes diabetes mellitus, Hashimoto thyreoditis, vitiligo és RA) diagnosztizáltunk. A krónikus aktivitást mutató UC, az ízületi destrukció és a gyógyszer intoleranciák miatt IFX monoterápia indult el 2008-ban. 6 héttel a negyedik infúzió után a beteg székrekedésre, erős jobb alhasi fájdalomra és lázra panaszkodott. A fizikális vizsgálat során tapintható rezisztenciát észleltünk az ileocecalis régióban. A laboratóriumi eredmények anémiát és aktív gyulladást mutattak. A hasi ultrahang és a komputer tomográfias (CT) vizsgálat flegmonózus gyulladásra utalt a jobb kolonfélben. A kolonoszkópia során sztenotizáló, fekélyes tumorszövet volt látható a felszálló vastagbél területén. A szövettani vizsgálat diffúz, nagy B sejt lymphómát igazolt. Az IFX kezelést megszakítottuk, a beteg 6 ciklus CHOP kezelést kapott rituximabbal, mely komplett endoszkópos és hisztológiai remissziót eredményezett.

32 éves nőbetegünkben a CD 1997-ben igazolódott, a betegség a vastagbelet érintette és perianális fisztulával szövődött. Azatioprin kezelés indult 1999-ben, mely komplett fisztula gyógyuláshoz vezetett. 6 hónappal egy komplikációmentes terhesség és szülés után a betegség relabált, emiatt 2008. júniusban adalimumab kezelés indult azatioprin és mesalazin mellett. A biológiai kezelés egy év után komplett remissziót eredményezve leállt. 10 hónappal később a beteg nyaki duzzanat, nyelészavar és fulladás tüneteit észlelte. A laboratóriumi leletek gyorsult süllyedést (93 mm/h), csökkent összlymphocita számot (0,14 g/l) és anémiát mutattak (hemoglobin 114 g/l, hematokrit 34%). A mellkas CT 10 cm átmérőjű mediasztinális, nyakra terjedő tumor masszát, a hasi, kismencedei CT vizsgálat pedig jelentős számú megnagyobbodott nyirokcsomó mellett szöveti massa által komprimált hasi aortát és véna cava inferiort igazolt, valamint tumorszövetet a máj és a

petefészkek körül. A nyaki tumorszövet hisztológiai vizsgálata perifériás T sejt (NK-sejt) lymphómát bizonyított, mely pozitivitást mutatott CD-3 és CD-43 antigénnel, és negativitást CD-20 antigénnel. A Ki-67 pozitív aránya 90% feletti volt, magas proliferációs aktivitást igazolva. Az eredmények alapján radio- és kemoterápia indult, azonban néhány hónapos intenzív kezelést követően a beteg szeptikus tünetek közepette elhunyt.

12.b. Súlyos Listeria okozta meningoencephalitis egy IFX kezelt Crohn betegben

Egy 50 éves gyermekápoló nővért kezeltünk el kezelni on-demand IFX terápiával 2005-ben. CD-je 1982-ben kezdődött, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum és kétszeri alsó végtagi mélyvénás thrombosis színezte a következő 23 év krónikus relabáló betegség lefolyását. 2002 óta fenntartó 6-mercaptopurin (6-MP, Purinethol, Glaxo-Wellcome) kezelést kapott 1,5 mg/testsúlykg dózisban. Az IFX kezelés 2004-ben kezdődött, 2005 októberében aktív fellángolás miatt szteroid kezelés indult (32 mg metilprednisolon naponta), majd egy hét múlva IFX kezelést kapott 5 mg/kg dózisban. 24 óra múlva láz és fejfájás jelentkezett minden egyéb tünet nélkül. Ez után a rövid prodromális szakasz után a láz folyamatosná vált, majd tarkókörtöttség, zavartság és kóma alakult ki a kezelést követő 48 órán belül. A lumbális punkció során zavaros liquor ürült, a mikroszkópos vizsgálat emelkedett sejtszámot, fehérjearányt és jelentősen csökkent glükóz koncentrációt mutatott. A tenyésztés *Listeria monocytogenes*-t igazolt. Az MRI vizsgálat meningoencephalitis jeleit mutatta tályogképződés nélkül. A szteroid és immunoszuppresszív kezelést azonnal felfüggesztettük, a baktérium érzékenységi vizsgálat alapján vénás amikacin kezelés indult 1 g/nap dózisban hydrocortison 100 mg/nap kiegészítő kezeléssel az agyödéma ellen. A láz lassan csökkenni kezdett, majd megszűnt és az intenzív osztályos ápolás hetedik napján a beteg tudata visszatért. Diplópiát okozó unilaterális szemizomgyengesége is nyomtalanul megszűnt. A kis molekulású heparin kezelés ellenére pulmonális microembolizáció is igazolódott. 17 napot töltött az intenzív osztályon, majd komplex neurorehabilitációt követően gyógyultán távozott a klinikáról. Azóta folyamatosan dolgozik és fenntartó 6-MP kezelés mellett a CD is nyugalomban maradt.

13. Paradox gyulladásoos reakciók lehetséges okai egy konkrét, biológiai szerrel kezelt esetünk kapcsán

A CD diagnóza 2007-ben született nőbetegünkénél, 22 éves korában, mikor is láz, hasmenés, aphtosus stomatitis és fájdalmas, sebészeti eltávolítást igénylő, bal fül előtti purulens terime voltak a tünetei. Az ileocolonoscopia aphtosus gyulladást igazolt az ileum, a jobb colonfél és a haránt vastagbél területén. Szteroid és mesalazin kezelés mellett tünetei megszűntek. Két évvel később ismételt aktivitás kapcsán perianális tályog jelent meg. Ekkor a mesalazin hatástalanság miatt leállt és azatioprin kezelés indult a tályog drenázsát követően. Ismételt remisszió után 2010-ben ismételten aktívan váladékozó perianális fisztula jelent meg, és a korábbi beavatkozás helyén, a beteg füle előtt is váladékozó sipoly jelent meg. Az arcon lévő sipolyozó elváltozás hisztológiája epitelioid sejteket és kifejezett mononukleáris gyulladással infiltrációt mutatott. Ez alapján az aktivitással összefüggő préaurikuláris elváltozást metasztatikus CD-nek tartottuk. IFX kezelést indítottunk el, és az egy éves reguláris kezelés végére remissziót értünk el. Azonban a betegnél ízületi panaszok alakultak ki, fájdalmas ízületi duzzanat a kéz kisízületeiben, valamint a csukló, térd, boka ízületekben, és a járás nehézkessé vált. A laboratóriumi vizsgálatok emelkedett CRP-t (24,5 mg/l), gyorsult süllyedést (66 mm/h), pozitív anti-nukleáris antitestet, emelkedett anti-Sjögren A és B ellenanyagot és pozitív anti-kettős szálú DNS, anti-ribonukleáris fehérje és anti-hisztón ellenanyagot igazolt. A C3 és C4 komplement szint normális volt. Az anti-kardiolipin és az anti Béta-2-glikoprotein antitest negatív volt. A szérum IFX szintje alacsony (2,75 ng/ml), az AT szintje magasab pozitív (3194 ng/ml) volt. A klinikai tünetek és a laboratóriumi vizsgálataok alapján IFX-indukálta szisztémás lupusz eritematózus (SLE) volt a diagnózisunk. Az IFX kezelés leállt és kis dózisu szteroid (8 mg naponta) kezelés indult el, mely 2 hónap alatt teljes tünetmentességet eredményezett és azatioprin mellett a CD is remisszióban maradt. A metilprednizolon kezelés 4 hónap után állt le, majd 2012. januárban ismételt fisztula váladékozás miatt szeton befűzés történt.

14. A kiújulás gyakorisága és prediktorai egy éves, remissziót eredményező biológiai kezelést követően a terápia felfüggesztésekor Crohn betegségben és colitis ulcerosában

Crohn betegség.

Klinikai tünetek alakulása az egy éves biológiai kezelés során. A medián CDAI az indukciós kezelés kezdetén 340 (IQR: 320-354), a medián CRP szint 9,8 mg/l (IQR: 5-27,2) volt. A betegek 2,7%-a került

remisszióba a 2. hétre és 47,3%-a a 6. hétre. A 12. héten az indukcióra reagáló betegek 70,6%-a klinikai remisszióba került, náluk a CDAI medián értéke 119, a medián CRP érték 4,3 mg/l volt. Az 52. héten a medián CDAI 100 (IQR: 50-149), a medián CRP érték 2,2 mg/l (IQR: 1-5,75) volt. 72 beteg kapott szteroid kezelést az indukció kezdetén, a betegek 82%-ban a szteroid leállt a kezelés során, a leállítás mediánja a 8. hétre esett (IQR: 6-12). A kezdetben tiopurinnal kezelt betegek (n=103) közül 8,8%-ban állt le a kezelés, a terápia felfüggesztésének medián értéke 18 (IQR: 14-25) hét volt. Az immunoszuppresszív kezelés leállításának okai a kombinált kezelés általi fokozott mellékhatástól való félelem vagy intolerancia volt. A relapszus kiújulása szempontjából nagyobb kockázatúnak ítélt betegekben lehetőség szerint kombinált kezelést folytattunk. 43 beteg egyezett bele egy éves terápiát követően a colonoscopia elvégzésébe, NYGY 35%-ban volt észlelhető közöttük. A terápia során dózis intenzifikációra a betegek 10,4%-ban volt szükség, medián 6 (IQR: 4-8,25) hónapos kezelést követően.

A fellángolás gyakorisága és prediktorai. A biológiai kezelés leállítását követő egy éven belül, az akkor még remisszióban lévő betegek 45%-ban kellett újraindítanunk a kezelést medián 6 (IQR: 3,75-12) hónap elteltével. Minden esetben a kezelés ismételt bevezetésének oka a klinikai tünetek újbóli fellángolása, relapszus volt. A medián CDAI a kezelés újraindításakor 307 (IQR: 253-359), a medián CRP értéke 12,5 (IQR: 7-32,6) mg/l volt. Az újraindított kezelést ismételt klinikai remissziót eredményezett a betegek 54,7%-ban, azonban 9,1%-ban sebészeti beavatkozás vált szükségessé szövődmények miatt. A további utánkövetés során a többi beteg 43%-ában is szükséges volt a kezelés újbóli elkezdésére két éven belül. Összegezve így 24 hónapon belül a betegek 68,65%-ban indult újra az egy év után felfüggesztett, remissziót eredményező anti-TNF- α kezelés.

Egyváltozós analízis alapján a dohányzás ($p=0,027$; OR: 2,34; 95% CI: 1,09-5,01), a szteroid kezelés az indukciós terápia kezdetekor ($p=0,005$; OR: 3,43; 95% CI: 1,4-8,4), a mostani egy évet megelőzően már alkalmazott biológiai kezelés ($p=0,013$; OR: 3,05; 95% CI: 1,23-7,52), a magas CRP érték a biológiai terápia kezdetekor ($p=0,025$; OR: 2,44; 95% CI: 1,11-5,36) és a dózis intenzifikáció szükségessége a kezelés során ($p=0,001$; OR: 15,4; 95% CI: 1,83-129,9) mutattak szignifikáns összefüggést a kezelés újakezdésének szükségességével. Az anti-TNF- α kezelés típusa nem befolyásolta az újakezdést. A különböző időpillanatban észlelt CRP értékek és a nem bekerült a többváltozós analízisbe is.

A logisztikus regressziós analízis során a megelőző biológiai kezelés ($p=0,011$; OR: 4,23; 95% CI: 1,39-12,84) és a dózis intenzifikáció ($p=0,024$; OR: 12,96; 95% CI: 1,39-120,5) bizonyult szignifikáns prediktornak ebben a betegcsoportban, azonban mind a dohányzás ($p=0,053$), mind a szteroid kezelés az indukció kezdetekor ($p=0,06$), mind a kezdeti magas CRP ($p=0,08$), mind a nemi hovatartozás (női nem csökkentette a kiújulás esélyét) szignifikancia felé mutató erős tendenciózus összefüggést adott. Az analízist ismételten elvégeztük a szteroid-dependens betegek ($n=13$) kizárását követően a korábbihoz hasonló eredményekkel: a dohányzás, a korábbi biológiai kezelés, a dózis intenzifikáció és a kezdeti szteroid kezelés maradt szignifikáns, míg a kezdeti magas CRP ebben az összevetésben nem bizonyult szignifikánsnak. Amennyiben a dózis intenzifikáción átesett betegeket vettük ki az elemzésből, a korábbi biológiai kezelés ($p=0,035$; OR: 3,50; 95% CI: 1,10-11,1) és a férfi nem ($p=0,038$; OR: 2,92; 95% CI: 1,06-8,2) bizonyultak önálló prediktornak a biológiai terápia újrakezdése szempontjából. Megjegyzésre érdemes, hogy az anti-TNF- α naív betegek között mindösszesen a dózis intenzifikáció szükségessége (OR 15,8) bizonyult szignifikáns prediktornak.

A Kaplan-Meier analízis (Log-Rank és Breslow tesztekkel kiegészítve) alapján a dohányzás, a konkomittáló szteroid kezelés az indukció során, a korábbi biológia terápia, a dózis intenzifikáció és a magas CRP érték az 52. héten mutatott szignifikáns összefüggést a biológia terápia újrakezdéséig eltelt időtartammal.

További Cox-regressziós analízis végzésekor a korábbi biológia terápia ($p=0,001$; HR: 2,77; 95% CI: 1,53-5,0) és az 52. héten észlelt magas CRP érték ($p=0,005$; HR: 2,44; 95% CI: 1,09-5,01) bizonyultak a kiújulás idejével összefüggést mutató szignifikáns változóknak, míg a dohányzás határérték összefüggést mutatott.

A betegség lokalizációja, viselkedése, extraintesztinális tünetek jelentkezése vagy korábbi sebészeti beavatkozás nem mutatott szignifikáns kapcsolatot a terápia újrakezdésével a vizsgált betegcsoportban. Nem volt összefüggés a NYGY és a biológiai kezelés újrakezdése és annak ideje között.

Nem-várt események. Adverz reakciók a betegek 10,9%-ban léptek fel az egy éves terápia során. Nem volt közöttük súlyos, és egy esetben sem kényszerültünk miattuk a terápia leállítására. A kezelések előtt szteroid premedikáció a betegek 51,2%-ban történt. A terápia újrakezdését követően a betegek 4%-ban észleltünk enyhe mellékhatást és 6%-ban nem-súlyos infúziós reakciót.

Colitis ulcerosa.

Az egy éves IFX kezelés klinikai hatékonysága. Az indukciós kezelés kezdetekor a medián pMayo érték 9 (IQR: 8-10), a medián CRP szintje pedig 6,2 mg/l (IQR: 2,7-24,9) volt. Az indukcióra kedvező választ mutató betegek 78,8%-a remisszióba került a 12. hétre. Az 52. héten a medián pMayo érték 1 (IQR 0-2), a medián CRP szint 3,4 mg/l-nek (IQR: 1,8-6,7) bizonyult. Az IFX kezelés kezdetekor a betegek 37% a kapott szteroid kezelést is. 8 hetes medián értékkel a szteroid kezelést le lehetett állítani a betegek 80%-ban. Az egy éves kezelési periódus során a 37-ből 4 esetben állt le a tiopurin terápia. Mindössze egy esetben került sor dózis intenzifikációra. 31 beteg egyezett bele egy éves terápiát követően colonosopia elvégzésébe, NYGY-t 15 esetben észleltünk (48,4%).

Az IFX terápia újraindításának gyakorisága és prediktorai. Az IFX terápia újraindítására ismételt fellángolás miatt a betegek 35%-ban volt szükség; az újraindítás medián ideje 4 hónap (IQR: 3-8) volt. A medián pMayo érték az újraindítást indokló fellángolás idején 8 (IQR: 7,25-9) volt. Az újraindított IFX kezelés ismételt klinikai remissziót eredményezett a betegek 94%-ban, azonban a maradék 6%-ban colectomiára volt szükség. A 10 betegből, akinél ismételt kezelésre volt szüksége, 7-nél mutatott a colonosopia aktivitást az egy éves kezelés leállításakor.

Logisztikus regressziós analízis alkalmazásával mindösszesen a korábbi IFX kezelés ($p=0,021$; OR: 6,82; 95% CI: 1,15-40,4) mutatott szignifikáns kapcsolatot az újraindítás szükségességével UC-s anyagunkban. Nem találtunk egyéb demographiai vagy klinikai eltérést a két csoport között.

Kaplan-Meier analízis során is csak a vizsgálatot megelőző IFX kezelés mutatott szignifikáns összefüggést az IFX újraindításig eltelt idővel. További Cox-regressziós analízist alkalmazva, a korábbi biológiai kezelés ($p=0,033$) mutatott kapcsolatot az újraindítás időzítésével.

A betegség kiterjedése, a betegek neme, a dohányzás, a megelőző appendectomia, az extraintesztinális tünetek megjelenése, a CRP szint, a konkomittáns immunosuppresszio sem mutatott összefüggést az újraindítás szükségességével, míg a dózis intenzifikáció alacsony száma nem volt alkalmas statisztikai vizsgálatra. A biológiai terápia újratezdésének aránya ugyan magasabb volt a NYGY-t nem mutató beteg

között, azonban szignifikáns összefüggés sem a NYGY és az újraindítás gyakorisága, sem a NYGY és az újraindítás ideje között nem volt kimutható.

Mellékhatások. Nem-várt esemény mindösszesen 4 betegben fordult elő az egy éves kezelés során és valamennyi esetben enyhe lefolyásúak voltak és nem indokolták a kezelés leállítását. Az újraindítást követően 4 betegben jelentkezett allergiás infúziós reakció.

Megbeszélés

A biológiai kezelés alkalmazásának bevezetése új korszakot jelentett a krónikus, gyulladásos betegségek ellátásában. Az eltelt csaknem két évtized alatt számos kezdeti probléma egyszerűsödött, megválaszolásra került, azonban több újabb kérdés merült fel, melynek megoldása napjaink és a közeljövő problémája. Manapság a kérdések zöme a terápia kezdetével és a befejezésével kapcsolatban merül fel, a kezelés alatti döntések meghozatalában egyre több segítsége van a klinikusnak. Mint már említettük, a betegség korai fázisában megkezdett kezelés nagyobb hatékonyságára egyre több adat utal (50), mely logikus is, hiszen az IBD mindkét formája krónikus betegség és előbb-utóbb maradandó, már nem visszafordítható károsodásokat okoz, mely esetben az aktív gyulladás megszüntetése sem jelenti a korábbi normális állapot visszaálltát. Az egyik elméleti lehetőség az lehetne, hogy minden, szteroid igényt mutató beteg esetében egyből indítsuk el a biológiai kezelést. Ez nyilvánvalóan olyan költségvonzattal járna, melyet egyetlen finanszírozó sem tudna hosszútávon felvállalni. A másik nézőpont alapja pedig az a meglepő felismerés, hogy a válogatás nélküli, korai kezdetű biológiai kezelés (a hagyományos terápiás piramis fejdöntése, *top-down terápia*) a klinikai remisszió szempontjából nem jelentett szignifikáns előnyt a hagyományos felépítő kezeléssel szemben egy kontrollált körülmények között véghezvitt, prospektív tanulmányban (51). A fentiek alapján egyértelmű a betegválasztás fontossága, tudnunk kell(ene) ki az optimális beteg a biológiai kezelés szempontjából. Az optimális beteg kritériumai: gyorsan reagál a kezelésre és az indukció végére teljes remisszióba kerül; kicsi az esélye a mellékhatás megjelenésének a terápia során, illetve, ha mégis fellép gyulladásos vagy egyéb komplikáció, akkor gyorsan, maradéktalanul gyógyul belőle; és tartós remissziót követően a kezelés leállítható a fellángolás kockázata nélkül. A fokozott kockázat talán könnyebben kiszűrhető, és ezt a kizárási kritériumok is részben magukban foglalják: az idős, súlyos cardiológiai, pulmonológia társbetegségben szenvedők, anamnézisükben malignus betegségen túlcsúszók, tbc-s környezetben élők viszonylag könnyen azonosíthatóak. A diagnózis felállításának idején illetve a betegség korai szakában megállapítani a várható súlyosabb betegség lefolyást, és ezáltal időben megkezdeni a biológiai kezelést, jelenleg az egyik legnagyobb kihívás. Az egyik legismertebb tanulmány szerint CD-ben a viszonylag fiatal életkor (>40 év) a diagnózis idejében, a korai szteroid kezelés szükségessége és a betegség elején meglévő perianális érintettség mutatott összefüggést a szövődményes kórformával (52). A másik általános megállapítás, hogy az ileális

lokalizáció és a sztenotizáló fenotípus fokozza a szövődeményeket, elsősorban a műtét szükségessége formájában (53). Ha belegondolunk, hogy a tanulmányok többsége a szövődényes kórlefelet a perianális fisztulák megjelenésével illetve a sebészeti beavatkozás szükségességével jellemzi, érthető, hogy az a szemlélet, mely a predisponáló tényezők felsorolása során már szövődényt is taglal, illetve olyan lokalizációt említ, mely a sebészeti beavatkozások nagy részének szubsztrátuma anatómia jellegzetességei miatt, nem vezethet pontos alcsoport meghatározáshoz. UC-ben a szövődényes betegségfelet egyik kemény végpontja a colectomia gyakorisága és a colectomia veszélyére utaló klinikai változók vizsgálata. Egy skandináv, populáció alapú vizsgálat során a colectomia valószínűségét 90.3% pontossággal előre jelezte a diagnózis fellállításához vezető első fellángolás során észlelt extensív kiterjedés, a gyulladásos aktivitás (30 feletti szedimentáció), a szteroid-igény és a 40 év alatti életkor kombinációja (54). Tanulmányainkban két jól definiálható végpontot választottunk a súlyos betegség lefelet jellemzésére: UC-ben a colectomiát, CD-ben a rokkantságot. UC-ben a kiterjedt, a vastagbél egészét érintő betegség, az alacsony testtömeg index, az alacsony hematokrit arány, a szteroid-refrakteritás és a transzfúzió szükségessége, CD-ben a fiatalabb életkor, a korábbi bélrezekciós műtét, a hosszabb betegség fennállás, a gyakori relapszusok és az arthritis/arhralgia társulása bizonyult a szövődényes betegségfeletre hajlamosító tényezőnek. Az eredményeink sorában szereplő pancolitis egyértelmű, azóta számos tanulmányban megerősített rizikófaktora nem csak a colectomiának, de a colorectalis rák megjelenésének is UC-ben (55). A szteroid refrakteritást érdemes kihangsúlyozni, hiszen vizsgálatunkban ez a klinikai fenomén 3.69-szeres rizikófokozódást eredményezett. A szteroid refrakteritás prediktorai vizsgálatunkban a magasabb szedimentáció, a 6,6 ug/l alatti szérum vas, a 118 g/l alatti szérum hemoglobin, a 36% alatti hematokrit szint és a vér transzfúzió szükségessége volt. A szteroid rezisztencia pathomechanizmusáról viszonylag keveset tudunk. Úgy tűnik, hogy a szteroid dózisa, típusa, biofelhasználása nem korrelál a szteroid refrakteritással (56). Egy olasz tanulmányban, ahol 115 hospitalizációra és vénás szteroid kezelésre szoruló beteg kimenetelét vizsgálták, úgy találták, hogy a nem válaszoló betegeknek alacsonyabb volt az albumin szintje, magasabb volt az előző éves kumulatív szteroid dózisa és idősebbek voltak a reagáló betegeknel (57). Bernal és *mtsai* többváltozós analízisvizsgálata azt mutatta, hogy a kezelés harmadik napján észlelt véres székürítés és a 6 feletti napi székelési inger voltak a szteroid-refrakteritás független prediktorai, és felhívták a figyelmet arra, hogy a 3. naptól érdemes felmérni a szteroid kezelés hatékonyságát, hiszen ettől a naptól kezdve a

terápia sikertelenségének esélye egyre nagyobb (58). Azóta az ajánlások többsége is ezt a korai, harmadik napi időpontot favorizálja. A szteroid kezelésre szoruló, súlyos UC esetén a 30% körüli későbbi colectomia arány nem nagyon változott az elmúlt évtizedek során (59). Tanulmányunkban a colectomia aránya 24,6% volt az átlagosan 7 éves utánkövetés során, mely valamelyest alacsonyabb volt az átlagosnál, talán a szokottnál elhúzódóbban alkalmazott Cya kezelés miatt. Érdeemes megjegyezni azonban, hogy még az első szteroid kezelésre jól reagáló betegek között is csaknem 15%-os volt a késői colectomia aránya, mely a szteroid-refrakter, de bélmentő kezelésre reagáló betegek között 40%-ra emelkedett. Vizsgálatunk másik általunk fontosnak gondolt megállapítása, az anémia és a transzfúzió szükségességének jelentősége a súlyos kórlefolyás jelzőjeként. Kevés tanulmány foglalkozott nagy betegpopuláció vizsgálata során rizikó felméréssel, azonban ezek megállapításai eléggé egybehangzóak és megerősítik eredményeinket. Egy 8688 gyermek colitises kohorsz vizsgálata során az alacsony szérum albumin, az anémia (OR 2,17), az elektrolit eltérések, a malnutrició és a társuló *Clostridium difficile* infekció voltak a colectomia független rizikó faktorai (60). Egy másik, 15142 hospitalizált felnőtt UC-s beteget vizsgáló tanulmányban az anémia (OR 2.13), a transzfúziós igény (OR 2,22) és a malnutrició voltak a vastagbél eltávolítás prediktorai (61). Mások a súlyos UC jellemzésére legalkalmasabbnak az alacsony fehérje-, albumin- és hemoglobin szinteket találták (62). Egy sebészeti tanulmányban a műtét előtti anémia a posztoperatív morbiditás és a reoperáció gyakoriságát is fokozta (63).

A rokkantság aránya számos tanulmány vizsgálatának célja volt a biológiai terápia előtt és azóta is. Eredményeink a RNY 6-9-szeres növekedését igazolták fiatal Crohn betegekben, a biológia terápia gyakori alkalmazása ellenére is két, kiemelt centrum betegei között. A fiatalabb életkorban kezdődő betegség mellett - mely számos tanulmány adatai alapján a szövődményes lefolyás egyik előrejelző tényezője lehet - a korábbi bélrezekciós műtét, a hosszabb betegség fennállás, a gyakori relapszusok és az arthritis/artralgia társulása hajlamosított rokkantságra anyagunkban. Fontos kiemelni, hogy a bélrezekciós műtét nem csak arra utal, hogy szövődményes a betegség lefolyás, hanem egy rizikófaktor a további súlyos problémáknak is. Ez a tény is kihangsúlyozza a posztoperatív terápia fontosságát és a műtéten átesett betegek fokozott figyelemmel történő obszervációjának szükségességét. Az extraintestinális izületi tünetek megjelenése jelentősen rontja a betegek életminőségét és a rokkantság szempontjából is fokozott rizikótényező. Amennyiben olyan tanulmánnyal hasonlítjuk össze a sajátunkat, melyben a betegek magas százalékban részesültek biológiai

kezelésben (CD:33,3%, UC: 9,5%), a teljes rokkantság aránya CD-ben hasonló (18,8% 16 éves betegség fennállást követően), míg UC-ben magasabb volt (64). Ez egyrészt eloszlathatja azt a kételyt, hogy hazánkban mindenki a RNY-ből szeretne élni, és ez megerősíthatja a vizsgálat eredményeit, másrészt megerősíti, hogy biológiai kezelés ellenére is viszonylag gyakori a súlyos, egészségromláshoz vezető betegség lefolyás, főként Crohn betegségben.

Mert milyen is az anti-TNF- α kezelés rövid és hosszútávú hatékonysága? Attól függ, hogy milyen szert és milyen típusú betegségben alkalmazunk. A terápia költséghatékonysága nagyon fontos szempont minden krónikus betegség kezelése során, így minden a korábbinál kedvezőbb árfekvésű terápia bevezetése esetén fontosak a kezdeti hatékonysági adatok. A biohasonló IFX indukciós kezelés során betegeink között a kumulatív válasz aránya magas volt, 86,6% CD-ben és 76,4% UC-ben. Természetesen adataink viszonylag alacsony számú betegből származnak (de ne felejtsük el, hogy az első európai adat és az első prospektív tanulmány IBD-ben a miénk volt!) és alkalmatlanok az originális és a biohasonló IFX összehasonlítására, azonban segítséget nyújthatnak az indikáció extrapoláció által kiváltott kétségek eloszlatásában, főként úgy, hogy az azóta eltelt időben a jóval több beteget magában foglaló, multicentrikus hazai tanulmány is publikálásra került hasonló kedvező adatokkal (65).

Másik prospektív, multicentrikus vizsgálatunkban az ADA kezelés hatásosságát és biztonságosságát vizsgáltuk a valódi klinikai gyakorlatban olyan aktív UC-s betegnél, akiknél a hagyományos kezelés nem hozta meg a kívánt terápiás hatást. A bevont betegek kétharmada részesült korábban IFX kezelésben, ezeknél a betegeknél az ADA-ra váltás javallatát leggyakrabban az IFX kezelésre fellépő hatásvesztés illetve allergiás reakció képezte. A betegek 75,3 %-a mutatott kedvező rövidtávú klinikai választ a 12. hétre. Az ADA kezelés fenntarthatóságának valószínűsége az 52. hétig 48,6 % volt, melyet fenntartott klinikai válasz kísért a betegek 92 %-ánál. NYGY az endoszkópos vizsgálatok csaknem 50 %-ában volt kimutatható az 52. hétre. Dóziseszkaláció az esetek 17,8%-ban volt indokolt, enyhe mellékhatások ritkán, a betegek 4,1 %-ában alakultak ki. A betegek 5,4 %-ánál colectomia elvégzésére kényszerültünk hatástalanság miatt az egy éves kezelési periódus alatt.

Az ULTRA-1 és az ULTRA-2 voltak az első randomizált, placebo-kontrollált klinikai tanulmányok, melyek alátámasztották az ADA kezelés hatásosságát UC-s betegeknél, azonban – bár nyilvánvaló, hogy a

különbözően megtervezett felépítésű tanulmányok nem alkalmasak az összehasonlításra – a terápiás hatékonyság feltűnően elmaradt a korábbi IFX tanulmányban észleltekhöz képest [ACT tanulmány – IFX, (26)]. Az ULTRA-1 tanulmányban a betegek 16,9 %-ában érték el szteroid-mentes remissziót a 8. hétre ADA kezeléssel 160 mg/80 mg/40 mg dózisban minden második héten adagolva (a placebo csoportban a betegek 9 %-ánál volt megfigyelhető remisszió). Az ULTRA-2 tanulmányban szereplő 494 krónikusan aktív UC-s beteg részesült az ADA indukciós és fenntartó kezelésben, melyet követően klinikai választ az 52. héten a betegek 30,2 %-ában találtak, míg a placebo karon ez 18,3 % volt (27,66). Habár az ADA indikáció kibővítése és engedélyezése az UC kezelésére már három éve megtörtént, továbbra is csak korlátozott számban állnak rendelkezésre adatok a mindennapi gyakorlatból. Mivel a csekély számú, valós életből származó adatok többsége kedvezőbb hatékonyságot mutatott (igaz, kevesebb beteg bevonásával) az ULTRA tanulmányoknál, továbbra is igény mutatkozik a szakma részéről az ADA hatékonyságát reálisan mutató, jól szervezett, minél több beteget vizsgáló klinikai tanulmányokra. *Armuzzi és munkatársai* 22 olaszországi egészségügyi centrumból származó adatokat közölt UC-ben alkalmazott ADA kezelés hatásosságáról. A klinikai remissziós arány 28,4%-nak, 36,4%-nak és 43,2%-nak bizonyult a kezelés 12, 24. és 54. hetét illetően, valamivel alacsonyabb hatékonyságot mutatva a mi vizsgálatunkhoz képest. Ugyanakkor a medián 11. hónapos utánkövetési idő után vastagbéltükrözésen átesett betegek 49,2 %-ánál endoszkópos remissziót figyeltek meg, továbbá 26,3 %-uk teljes nyálkahártya-gyógyulást ért el, ami csaknem megegyezik a mi eredményeinkkel (67).

Jóllehet az anti-TNF- α hatóanyag elleni antitestképződést nem lehet teljes mértékben elkerülni, mégis nyilvánvaló, hogy a teljesen humán szerkezet miatt az ADA kevésbé immunogén, mint az IFX (68). Ezért bír nagy jelentőséggel az ADA kezelés hatékonyságának tanulmányozása azoknál a betegeknél, akik megelőzőleg IFX kezelésre jól reagáltak, viszont a kezelés ideje alatt intolerancia alakult ki a szerrel szemben vagy hatásvesztés következett be. *Taxonera és munkatársai* az elsők közt tanulmányozták olyan ADA kezelésben részesülő UC-s betegek adatait, akiket megelőzőleg már IFX kezelést kaptak. A kezelés 12. hetéig bezárólag klinikai választ az esetek 60 %-ában, klinikai remissziót az esetek 27 %-ában értek el. (69). Vizsgálatunkban a megelőzőleg infliximabbal kezelt betegeink 42 %-a reagált folyamatos klinikai válasszal

az alkalmazott ADA kezelésre, emellett fontos kiemelni, hogy a korábbi IFX kezelésnek nem volt hatása az ADA hatékonyságára, az ADA dózissűrítés szükségességére, illetve a mellékhatások gyakoriságára.

Taxonera és munkatársai tanulmányában dózis-eszkalációra a betegek 32,5 %-ánál, colectomiára a betegek 25 %-ánál volt szükség az ADA kezelés elsődleges sikertelensége vagy másodlagos hatásvesztése miatt. Megfigyelték, hogy abban a betegcsoportban volt jelentős a colectomia kockázata, akik nem reagáltak kedvezően az ADA indukciós kezelésre a 12. hétig. *Armuzzi és munkatársai* 5,5 hónapos medián követési idő alatt a betegek 35,2 %-ánál alkalmaztak dózis-eszkalációt, és a betegek 25 %-ánál volt elkerülhetetlen a teljes vastagbél-eltávolítás elsődleges vagy másodlagos hatásvesztés következményeként. Mindkét vizsgálat mérsékelten magasabb dózis-eszkalációs és colectomiás arányt közölt a mi vizsgálatunkhoz képest, azonban betegeink között a kombinált, immunosuppresszív szert is tartalmazó kezelés aránya jóval magasabb volt. Egy másik klinikai tanulmányban az ADA kezelésben részesülő betegeknél észlelt klinikai válasz, remisszió és nyálkahártya-gyógyulás aránya, jelen vizsgálatunkkal hasonlóan, megegyezett az IFX naív betegek és megelőzőleg IFX-bal kezelt betegek körében, olyan esetekben, amikor a korábban alkalmazott IFX terápia során hatásvesztés vagy intolerancia lépett fel (70). Nem csak a korábban alkalmazott IFX kezelés ténye, hanem az arra adott válaszkészség is fontos szerepet játszhat az ADA kezelés kimenetelének előrejelzésében. Ezzel összhangban, *Garcia-Bosch és mtsi* tanulmányában az egyetlen predisponáló tényező az ADA kezelés pozitív kimenetelére a korábbi IFX-ra való kedvező klinikai válasz volt (71). Vizsgálatunk fő korlátja, hogy nem értékeltük az immunogenitást az ADA ellenes antitestszint mérésével. Mindazonáltal a klinikai gyakorlatban, főként finanszírozási okokból, egyébként is ritkán történik meg az anti-TNF- α szérumszint és az anti-TNF- α ellenes antitest meghatározása minden egyes kontroll vizsgálat alkalmával.

A klinikai gyakorlatból származó adatokat közlő vizsgálatok többsége nem használja a nyálkahártya gyulladás értékelését az ADA kezelés hatékonyságának felmérésére, noha az endoszkópia a legobjektívebb módszer a hatékonyságnak értékelésére. Az ULTRA-2 vizsgálatban a betegek 43 %-a ért el nyálkahártya-gyógyulást, *Armuzzi és munkatársai* vizsgálatában a betegek 49%-a, ami a jelen vizsgálatunkban észlelt 48%-os arányhoz hasonló. Eredményeink összességében igazolták, hogy az ADA kezelés kedvező hatású UC-ben is, még azoknál a betegeknél is, akik korábban IFX kezelést kaptak, de hatásvesztés vagy allergia miatt shiftre volt szükség. A perianális sipolyozó CD az IBD talán legnehezebben kezelhető formája.

Vizsgálatunk igazolta, hogy a perianális Crohn-betegek kétharmadában a TNF- α gátlók mind rövid-, mind hosszútávon hatékonyak, és a kezelés megkezdését követően egy év múlva a folyamatosan kezelt betegek közül minden második esetben komplett sipolyzáródást eredményeznek. Azonban, ha azokat a betegeket is számba vesszük, akiknél a terápia megszakításra került, a biológiai kezelés elindítása után egy évvel csak a betegek harmada esetén záródott be az összes sipoly. Eredményeink a nemzetközi adatokkal lényegében egyeznek. A 282 perianális Crohn-beteget bevonó kettős vak, placebo kontrollált ACCENT II vizsgálatban az egyéves IFX kezelés mellett a komplett fisztulazáródási arány 36% volt, lényegesen magasabb, mint a placebo csoportban (72). Rectovaginális sipolyok esetén is magas, 44,8%-os záródási arányt mutattak ki, és a recidíva mentesség szignifikánsan hosszabb volt a placebo csoporthoz viszonyítva (73). *Bouguen és munkatársai* retrospektív tanulmányukban az IFX hosszútávú hatékonyságát egy évet meghaladóan vizsgálták (median hét 250), és az első fisztulazáródás kumulatív valószínűségét 33%, 59%, 73% és 88%-ban határozták meg az 1., 3., 5. és 10. év végén. Betegeik kevesebb, mint fele maradt azonban csak recidívamentes az első sipoly komplett remissziója után, ennek valószínűsége 22%, 43% és 57% volt az 1., a 3. és az 5. év végén (74). A CHOICE vizsgálat rámutatott, hogy nemcsak az IFX, de az ADA is alkalmazható a fisztulák kezelésére, akár első TNF- α gátló terápiaként, akár IFX rezisztencia vagy intolerancia esetén egyaránt jó hatásfokú lehet (75).

Bár az indukció végén az ileocolon lokalizáció esetén (L3) magasabb, a strikturáló forma esetén (B2) alacsonyabb terápiás hatékonyság volt kimutatható, az egy éves kezelést vizsgálva nem találtunk szignifikáns eltérést az alcsoportok között a terápiás válasz, a komplett fisztulazáródás és a műtét szükségessége szempontjából sem. A rectum érintettsége nem csökkentette a terápiás hatékonyságot. Betegeinknél a dohányzás negatív prognosztikus hatása sem igazolódott. Betegeink háromnegyedénél komplex fisztulák voltak jelen, 57,4%-uknál végeztünk szeton-drenázst, 63,4%-ban tályog feltárást. A vizsgálatunkba bevont, biológiai terápia előtt szetonozott betegek fele egy éven túl is a drénekekkel élt, akiknél lehetőség volt rá, az eltávolításra átlagosan a 20. héten került sor. A szetonok korábbi eltávolítása az enyhébb lefolyású formák, a kevésbé összetett sipolyok esetén volt lehetséges. Hosszútávú szeton-drenázusra került sor a kiterjedt, szövődményes fisztuláknál, valamint a TNF- α gátló kezelésre adott részleges válasz vagy hatástalanság esetén. Ideális esetben azt várnánk, hogy a biológiai kezelés mellett elkerülhetővé válnak a perianális terület

műtéti beavatkozásai. Vizsgálatunkban a betegeknek közel egy harmadában azonban szükség volt valamilyen sebészi beavatkozásra is az egy éves terápia mellett. Elsősorban sphincter megtartó műtétekre került sor, ismételt szeton-drenázsra és tályog feltárássra. Székletdiverzió mindössze egy esetben vált elkerülhetetlenné.

A fisztula- és tályogrecidíva sajnos gyakori jelenség a TNF- α gátlók mellett is. Saját beteganyagunkban minden második esetben a terápia elhagyása után vagy még a terápia alatt, hatásvesztés miatt a sipolyok recidiváltak. Az ACCENT II vizsgálatban a betegek 42%-nál észleltek hatásvesztést, 16%-ban jelentek meg ismételten sipolyok (76). A korábban már idézett, francia munkacsoport tanulmányában a betegek harmadában recidiváltak a sipolyok a 250 hetes median idejű utánkövetés alatt, és alacsonyabb tályogképződési rátát láttak a hosszútávú fenntartó biológiai kezelés mellett (74). Összefoglalva elmondható, hogy a TNF- α gátlók hatékonyak mind rövid, mind hosszú távon a perianális Crohn-betegség kezelésében: jelentősen csökkentik a lumenális aktivitást és minden harmadik betegnél komplett fisztulazáródást eredményeznek. A hatékony ellátás a sebész és a gasztroenterológus szoros együttműködét igényli, hiszen minden harmadik esetben szükséges kiegészítő sebészi beavatkozás, valamint a szeton eltávolításának ideális időpontját érdemes közösen megválasztani. A kezelést megelőző körütekintő kivizsgálás elengedhetetlen, hiszen a nem ritkán többszörös sipolyok és tályogok kimutatása alapvető fontosságú a sebész számára is, valamint a betegek követésének is fontos részét képezi. A TNF- α gátló elhagyása után észlelt magas fisztularecidíva igazolja, hogy a sipoly kezelése esetén a biológiai kezelést egy éven túl is folytatni kell az esetek jelentős részében, melyet a jelenlegi finanszírozási szabályzat már lehetővé is tesz számunkra.

A lumenális CD és UC esetén a terápia sikerességének legobjektívebb vizsgálómódszere az endoszkópia, a bél nyálkahártyájának vizsgálata. A NYGY gyakorisága egy éves biológiai kezelés során CD-ben 56%, UC-ben 32% volt multicentrikus tanulmányunkban. A mély remisszió (klinikai tünetmentesség + NYGY) arány 54% és 23% CD illetve UC esetén. A NYGY elérése esetén a betegség hosszú távú lefolyása kedvezőbb (alacsonyabb szövődmenyráta, csökkent hospitalizációs gyakoriság, kevesebb sebészeti beavatkozás) CD-ben. (77). Egy norvég tanulmányban a NYGY elérését követően a colectomia aránya alacsonyabb volt UC-ben (78). A STORI tanulmányban a biológiai terápia leállítását követően a betegség kiújulásának egyik prediktora volt a nem-komplett NYGY a kezelés felfüggesztésekor (79). Vizsgálatunkban azonban az anti-

TNF- α leállításakor észlelt nyálkahártyagyógyulás nem mutatott korrelációt a terápia újrakezdésének szükségességével, mely vizsgálatunk során rendkívül gyakori volt. Az egy éves kezelés leállításakor komplett NYGY-t mutató Crohn betegek 78, a colitisek 100%-ban kellett újraindítani a kezelést relapsus miatt. Ez a korábbi megfigyelésekhez képest meglepő adat sarkallt bennünket további, a terápia leállításával foglalkozó tanulmányok elvégzésére, melyek megállapításait a későbbiekben tárgyalom.

A biológiai terápia bevezetése során terápiás céljaink megváltoztak, és a klinikai remisszió túl a nyálkahártya hosszú távú teljes gyógyulását is el szeretnénk érni. Azonban az utóbbi idők tanulmányaiban gyakran lehetett látni, hogy a NYGY aránya jóval meghaladta a klinikai remisszió százalékát (80). Ez vajon csak a tanulmányok sajátossága, vagy a valós adatok is ezt támasztják alá?

Eredményeink azt mutatják, hogy betegeinkben a klinikai remisszió aránya jóval meghaladta a komplett NYGY gyakoriságát, habár a pontos értékeket alaposan befolyásolta, hogy milyen klinikai és endoszkópos aktivitási indexeket alkalmaztunk. A CAI és EI alkalmazása esetén a klinikai és endoszkópos remisszió gyakorisága 63 és 37% volt, míg ugyenezen betegeken a Mayo pontrendszer szerint 48% volt a klinikai remisszió és 16% a teljes NYGY aránya. A klinikai és endoszkópos aktivitási pontok között szignifikáns korreláció volt kimutatható mindkét pontrendszer esetén. Adataink alapján megkérdőjelezhetőek az ULTRA és PURSUIT tanulmány indukciót követő eredményei, hiszen mindkét esetben a NYGY aránya több mint kétszerese volt a klinikai remisszió gyakoriságának (27,80). Megjegyzendő, hogy az endoszkópos aktivitás megítélésére egyik tanulmány esetében sem alkalmazták az utóbbi időben szinte elmaradhatatlan központi értékelést, és a NYGY definícióját nem csak a Mayo 0, hanem a Mayo 1 pont esetén is alkalmazták. Pedig a két pontérték alapvetően különböző állapotokat jelöl. A Mayo 0 jelenti a teljes gyógyulást, az endoszkópos remissziót, míg a Mayo 1 a fekélymentességet jelzi, azonban ebben az esetben a nyálkahártya hyperemiája, sérülékenysége, vizenyőssége, valamint az érrajzolat mérsékelt eltérései enyhe aktivitásra utalnak. A NYGY nem egységes és nem kellő pontosságú definícióján túl a remisszióban lévő UC esetén viszonylag gyakran előforduló IBS jellegű tünetek csökkenthetik a klinikailag tünetmentes betegek számát, hiszen ezek kétszer-háromszor gyakoribbak lehetnek UC esetén, mint a kontroll csoportban (81). Tanulmányunkban a klinikai remisszió gyakorisága nagyjából a duplája volt a NYGY arányának. A NYGY esetekben a klinikai tünetmentesség gyakorisága mintegy 90% volt, míg a klinikailag panaszmentes betegek felében volt észlelhető NYGY. Bár adataink értékét csökkenti, hogy csak a saját centrumunk vett részt a vizsgálatban,

eredményeink megerősítik gyakorlatunkat, hogy a betegség állapotának adekvát felméréséhez hozzátartozik az időszakos endoszkópos kontroll, és a NYGY valóban szigorúbb kritérium, mint a klinikai tünetmentesség. A NYGY mellett a betegség aktivitásával, fellángolásával kapcsolatos kórházi felvételek száma, gyakorisága fontos indikátora egy kezelés hatékonyságának. Vizsgálati eredményeink alapján az anti-TNF- α kezelés Crohn betegségben jelentősen csökkentette a hospitalizáció rizikóját, főként, ha a kezelés megkezdése a betegség korai szakaszában, a diagnózis utáni 3-4 éven belül történt meg. *Rutgeerts és munkatársai* közölték először, hogy a regulási fenntartó egy éven át tartó biológiai kezelés szignifikánsan csökkentette a kórházi felvételek rizikóját az epizódikus kezeléssel szemben (82). Az anti-TNF- α kezelést megalapozó, mérföldkőnek számító tanulmányok a kedvező terápiás hatékonyság mellett a hospitalizációs igény és a műtéti beavatkozási szám csökkenését igazolták a terápia hatására nemcsak luminális, hanem fisztulázó CD-ben is (83). Az ADA ULTRA tanulmány igazolta a kórházi felvételek számának csökkenését UC-ben is (84). A biológiai terápia hatékonyságának vizsgálatokor már említettük, hogy a study-k és napi rutin adatai időnként eltérőek lehetnek, de a kórházi ápolások számának csökkenését klinikai adatok is alátámasztják Angliából illetve Kanadából (85,86). Az előbbi a mi adatainkhoz hasonló mértékű, 30-40%-os csökkenést észlelt CD-ben, míg a második tanulmány 1, 2, 3 és 5 évnél 24,7 vs 32,1%; 38,1 vs 44,4%; 51,3 vs 56,1% és 56,0 vs 76,2% hospitalizációs arányokat észlelt az infliximabbal kezelt betegcsoport javára. E két tanulmány közül egyik sem vizsgálta a biológiai terápia kezdetének időzítését, mint esetlegesen fontos tényezőt a hosszú távú kimenetel vizsgálatában. Anyagunk fontos megállapítása, hogy a korai kezdetű terápia még a komplikált, szövődményes betegségkezdet (betegeink 65%-a) esetén is csökkenti a későbbi kórházi felvételekhez vezető fellángolások és szövődmények esélyét. A korai betegségkezdetre anyagunkban *Munholm és munkatársai* definícióját használtuk, akik az első 3 év betegségfolyásának prediktív értékét vizsgálták (87). Az anti-TNF- α kezelés alatti hospitalizáció legjelentősebb rizikófaktor a kombinált immunosuppresszív terápia és a szövődményes betegségfolyás volt. Betegeink között nem tudtuk megerősíteni az anti-TNF- α kezelés kórházi ellátást csökkentő hatékonyságát UC-ben, mely részben magyarázható az anyagunkban észlelt alacsony colectomia és ezáltal alacsony sebészeti hospitalizációs aránnyal. A kórházi ellátás szükségességét a betegség aktivitása alapján döntjük el, melyet leggyakrabban nem az endoszkópia, hanem az egyéb aktivitási tünetek alapján határozzuk meg. Minden új, non-invazív marker jelentős segítséget nyújthat mind a klinikusok, mind a betegek számára. Vizsgálatunk elsőként

igazolta, hogy a széklet MMP-9 meghatározása alkalmas az aktív UC és IBS hasmenéssel járó formájának elkülönítésére. Aktív UC-ben az inaktív állapothoz és a kontroll csoporthoz képest is szignifikánsan magasabb MMP-9 értékeket észleltünk. A széklet MMP-9 és CP szint szignifikáns korrelációt mutatott egymással, azonban UC és pouchitis esetén az MMP-9, CD-ben a CP a jobb marker. A mátrix-metalloproteinázok a Zn tartalmú endopeptidáz család tagjai, melyek alkalmasak az extracelluláris mátrix bontására. Termelésükben a fő szerep a fibroblasztoknak, a mesenchymális sejteknek és a különböző gyulladásos sejteknek jut. Pathológiás állapotban a tumorsejtek is termelnek MMP-9-t (88). Egy korábbi vizsgálat során a vizelet MMP-2 és MMP-9 szintet alkalmasnak találták az IBD-ben szenvedő gyermekek differenciál diagnózisára, hozzátéve, hogy a kontroll csoportban az álpozitivitás aránya magas, 25 és 20% volt (89). Ezen túl, a vizelet MMP szintjét magasnak találták hólyag- és prostata rákban is, mely megerősíti, hogy a vizelet MMP szintet számos tényező befolyásolja és nem specifikus IBD-re (90). Azt gondoljuk, hogy a széklet MMP-9 szint sokkal specifikusabb IBD-re, azonban az azóta elvégzett, publikálás alatt álló vizsgálataink magasabb MMP-9 értékeket mutattak bakteriális bélgyulladásban, diverticulitisben és vastagbél rákban is. Az azonban egyértelműnek látszik, hogy a széklet MMP-9 szoros korrelációt mutatott az endoszkópos és klinikai aktivitással UC-ben és pouchitisben. Pouchitis esetén az MMP-9 korrelált egyedül a klinikai aktivitási tünetekkel. Crohn betegség klinikai aktivitásnak követésére inkább a széklet CP a megfelelő marker, főként azonban vastagbél érintettség esetén, izolált vékonybél gyulladás esetén a jelenleg használt székletmarkerek érzékenysége limitált. Egy gyermekgyógyászati tanulmány is megmutatta, hogy aktív UC esetén a széklet MMP-9 szintje szignifikánsan magasabb, mint aktív CD esetén (91). Eredményeinkből érdemes azt is kiemelni, hogy egyetlen rutinszerűen alkalmazott biomarker szintje sem mutatott szignifikáns korrelációt a székletmarkerekkel, vagyis a betegek napi követésében és az aktivitás korrekt megítélésében a székletmarkerek alkalmazása nélkülözhetetlen.

A biológiai kezelés során is alapvető fontosságú az aktivitás folyamatos monitorizálása, hiszen a hatásvesztés kellő időben történő felfedezése lehetőséget nyújt a kellő hatékonyság visszaállítására. A biológia terápia kezdeti időszakában a finanszírozó nem engedélyezett folyamatos fenntartó kezelést az indukciót követően. Ez a felemás helyzet lehetőséget nyújtott számunkra a sikeres indukció után megszakított biológiai terápia esetén a kiújulás gyakoriságának és időbeni előfordulásának vizsgálatára. A sikeres indukciós kezelés immunosuppresszív kezeléssel folytatva luminális CD esetén a betegek 57,9%-a ,

míg fisztulázó CD esetén csak 35,5%-a maradt klinikai remisszióban az egy éves utánkövetési időszak végére. Korábbi eredményeinkre visszautalva, egy éves biológiai kezelés esetén is a terápia elhagyását követően illetve a hatásvesztés miatt 46,2%-ban a sipolyok recidiváltak. Ebben a betegcsoportban tehát nem is meglepő a kiújulás magas aránya, azonban a kétféle viselkedési csoport közötti szignifikáns különbség ebben a kontextusban még nem volt ismert. A luminális CD-ben észlelt mindösszesen 3 IFX kezelést követő magas remissziós rátát más munkacsoport klinikai megfigyelése is igazolta, igaz, még a mienknél is alacsonyabb betegszámon (92). Ha adatainkat összevetjük az ACCENT I tanulmány indukciós kezelést követő placebo karjával, a mi tanulmányunkban észlelt, jóval magasabb egy éves remissziós ráta magyarázható az immunosuppresszív kezelés sokkal magasabb arányával (86% vs 29%) (93). Összegezve adatainkat, ha az aktuális pénzügyi helyzet nem engedélyezi minden betegben a folyamatos fenntartó biológiai kezelést, a luminális CD-ben az anti-TNF- α indukciós kezelést követő folyamatos immunosuppresszió reális alternatíva lehet a remisszió fenntartására a betegek csaknem felében. Természetesen, ha van lehetőségünk, a megkezdett sikeres kezelés folytatását választjuk, azonban ebben az esetben is szembesülünk relapsussal, csak jóval ritkábban. A LOR gyakorisága vizsgálatunkban 36% volt egy év alatt. A LOR gyakrabban fordult elő azokban a betegekben, akik nem kerültek teljes remisszióba az indukció hatására, magasabbak voltak a gyulladásos paramétereik az indukciót követően, nem kaptak konkomitáló immunosuppresszív kezelést és korábban már részesültek biológiai kezelésben. A dózis intenzifikációjára gyakrabban kényszerültünk ADA kezelés esetén, mint IFX alkalmazásakor. A LOR miatti dózis optimalizációt követően a betegek több, mint 60%-ának javult az állapota és ismételt remisszióba kerültek. A LOR ritkábban fordult elő az indukció hatására remisszióba került betegekben, konkomitáló immunosuppresszió alkalmazása esetén és – érdekes módon – a dohányosok között. A különböző tanulmányokból származó adatok alapján a LOR gyakorisága 23-46% CD-ben egy éves kezelés során, mely következtében a kezelés felfüggesztésére az összes beteg 7-25%-ban kerül sor (94). A dózis intenzifikáció gyakorisága 13% IFX és 24% ADA esetén CD-ben egy év alatt (95,96).

A LOR-nak számos oka lehet, melyek gyulladásos és nem-gyulladásos (fibrosis, stenosis, dysbacteriosis, IBS) eredetűek lehetnek. Az inflammatorikus okok között lehetnek IBD-től függetlenek (vasculitis, infekció), de leggyakrabban az IBD fellángolása áll az ismételt tünetek háttérében. A fellángolás lehet az alacsony anti-TNF- α szint következménye, melyet AT képződés, fokozott gyógyszer clearance illetve non-

adherencia okozhat. Normális anti-TNF- α szint esetén felmerülhet, hogy ilyen esetekben a gyulladás nem TNF- α dependens, más cytokinek vezérlik a gyulladást (97). Természetesen ahhoz, hogy a LOR pontos okát meg tudjuk mondani, szükségünk van a szérumszintek és az AT titerek mérésére, ismeretére. Azonban a napi rutinban a szintek mérésre ritkán történik meg, LOR esetén általában dózisémlés következik, míg ha tudjuk, hogy a LOR hátterében AT képződés áll, ilyenkor a váltás, a shift vezethet eredményre. A TAXIT tanulmány prospektív módon vizsgálta ezt a kétféle megközelítést (a döntés a klinikus tapasztalatán vs a szérum- és AT titerek ismeretén alapul). Az eredményesség szempontjából nem volt különbség a kétféleképpen kezelt betegcsoport között, azonban a vérszintek ismerete alapján vezetett terápia szignifikánsan kisebb költséggel járt együtt (98). Mivel finanszírozás hiányában nem volt és jelenleg sincs lehetőségünk a szérum- és AT szintek folyamatos monitorozására, megvizsgáltuk, hogy a problémás helyzetekben mekkora segítséget jelenthetne a kezelés megtervezésében. Eredményeink azt mutatták, hogy AT pozitivitás esetén a szérum TNF- α szintje szignifikánsan magasabb, az IFX völgyszintje pedig alacsonyabb volt. Önmagában a szérum IFX völgyszint és az AT szint alapján nem lehetett különbséget tenni a „problémás” és a remisszióban lévő betegek között, a „problémás” betegek között az AT képződés gyakorisága 25% volt. A megelőző IFX kezelés pozitívan korrelált az AT képződés valószínűségével, azonban a konkomitáló immunosuppresszió nem befolyásolta sem az IFX, sem az AT szinteket. Az emelkedett szedimentáció és magas CRP alacsonyabb IFX völgyszint jelenlétére utalt. A szérum TNF- α szintjét a szteroid terápia csökkentette. A problémás betegek menedzselése nagy kihívás a kezelőorvos számára. A LOR és az allergiás reakciók hátterében gyakran AT képződés áll, mely lehet funkcionális, az IFX-hoz kötődő és annak koncentrációját csökkentő, illetve az IFX-t nem kötő, viszont fokozott immunogenitást okozó AT (99). Az AT képződés gyakoribb a kezelés átmeneti megszakítását követően, epizódikus adagolás esetén és immunosuppresszív kezelés hiányában (100). Más adatok is arra utalnak, hogy az AT képződés csökkenti a szérum IFX szintet, gyakoribb hatásvesztést okoz, és gyakran jár infúziós reakcióval is (101). Vizsgálatunk azon eredménye, mely szerint AT pozitivitás esetén nem csak az IFX szint alacsonyabb, hanem a TNF- α szintje magasabb a vérben logikus, de korábban még nem publikált észlelés. Az emberi szervezetben játszódó reakciók viszont időnként nem követik a logika szabályait: nem csak a mi eredményeink, hanem másoké is azt mutatták, hogy sem az AT titer, sem a szérum IFX szint nem feltétlenül korrelál a biológiai terápia kimenetével (102). Ezeket az ellentmondó eredményeket metaanalízisek is megerősítették (103). A másik egyértelműnek tűnő,

de a különböző tanulmányok szintjén nem egységes kérdés a konkomittáns tiopurin kezelés AT képződést csökkentő hatása. Míg egyes vizsgálatok azt igazolták, hogy a kombinált kezelés magasabb IFX és alacsonyabb AT szinttel jár (104), a mi vizsgálatunkban a megelőző biológiai kezelés hatékonysága kifejezettebb volt, mint az immunosuppresszív kezelése. Amikor a kombinált kezeléstről beszélünk, a fokozott terápiás hatékonysággal szembeni ellenérv minden esetben a fokozott kockázat. Az infekciók, a malignomák, a hemoproliferatív betegségek fokozott kockázata áll a mérleg egyik oldalán, míg a betegség lefolyását teljesen megfordító és ezáltal az életveszélyes szövődményeket megelőzni képes hatékonyság a másik oldalon. Hogyan védhetjük ki az infekciókat? Úgy, ha figyelünk a kezelés időzítésére, és lappangó betegség esetén elhalasztjuk az aktuális terápiát, valamint ha a védőoltással kivédhető betegségek elleni oltásokat valóban meg is adjuk a betegeinknek. Az egyik leggyakoribb, évente visszatérő ilyen lehetséges infekció az influenza. Az európai ajánlások egyértelműen javasolják az immunszupprimált, biológiai kezelésben részesülő betegek vakcinációját (105), más kérdés, hogy az oltási hajlandóság megdöbbenően alacsony, és a vakcináció hatására kialakuló védettség mértéke is kérdéses.

Vizsgálatunk első fontos megállapítása, hogy bár a vizsgált betegpopuláció mindösszesen 8,3% kapott rendszeresen szezonális influenza védőoltást, kellő felvilágosítást követően a betegek 66% elfogadta védőoltást, főként úgy, hogy a gondozás részeként azt a Klinikánkon egyből meg is kapta. Egy széleskörű kérdőíves tanulmányban a betegek 28%-a nyilatkozott úgy, hogy rendszeresen kap influenza ellenes védőoltást (106). Az alacsony arány lehetséges magyarázatai között a vakcina biztonságosságának és hatékonyságának megkérdőjelezése, a vakcina által kiváltott állapotrosszabbodás esélye mellett feltétlenül ki kell emelni a gondozó orvos nem kellő hatékonyságú felvilágosító tevékenységét is. Érdekes és meglepő észlelése vizsgálatunknak, hogy a rendszeres védőoltás alacsony arányának ellenére, a vizsgálat mindegyik betege influenza vírus elleni protektív ET titerrel rendelkezett már az oltást megelőzően. Ezt megnyugtatóan és teljes mértékben nem tudjuk magyarázni, a korábban átvészelt influenzás fertőzések hatására kialakult ellenanyagválasz az egyetlen lehetséges indok. Mindesetre érdemes lenne nagyobb beteganyagon és akár egészséges populáción is megismételni ezt a vizsgálatot, és az eredmény birtokában átgondolni a vakcinációs stratégiát és rizikós betegekben rendszeressé tenni az immunizáció előtti ET vizsgálatát. A tanulmányunkban a betegek kétharmada split, egy harmada teljes vironot tartalmazó vakcinát kapott. Az oltás utáni A és B ET-k szignifikánsan emelkedtek azokban a betegekben, akik split vakcinát kaptak a kontroll csoporthoz

viszonyítva. Az Influenza A és B ET titerek emelkedése split vakcina esetén szignifikánsan magasabb volt, mint a teljes virionot tartalmazó oltás alkalmazásakor. Az immunizáció által kiváltott cytokinválasz mérése is fontos része volt vizsgálatunknak. Megnyugtató, hogy a gyulladásos kulcs cytokin TNF- α szintje nem változott szignifikánsan a vakcináció hatására, csakúgy, mint az IFN- γ -é, azonban az IL-2 szintje szignifikánsan alacsonyabb lett a split vakcinációval oltottak között a teljes virionnal immunizáltakhoz képest, mely hatására az effektor T sejtek cytotoxikus képessége csökkenhet.

A vakcinációt követően a 4 hónapos utánkövetési időszak alatt a vakcinált csoportban gyakoribb volt az IBD fellángolása a kontroll csoporthoz képest, nagyjából minden hetedik betegben fordult ez elő. A fellángoláskor általában közepes súlyosságú volt, az átlagos CDAI 273, az átlagos pMayo értéke pedig 4 volt. Mindkét vakcina esetén észleltünk fellángolást, azonban a 21 relapszusos beteg közül 15 IDFlu9 split oltást kapott. A fellángolás átlagosan 6 héttel az oltás után következett be. A relapszus az esetek felében gyógyszeres intervenció nélkül spontán csillapodott. Az oltást követő adverz események enyhék voltak valamennyi esetben. 26 betegnél alakult ki lokális reakció, míg 32-nél szisztémás tünetek voltak észlelhetőek az oltást követően egy héten belül. A leggyakoribb lokális reakció az oltás helyén kialakult bőrpír volt, mely a betegek 11%-nál alakult ki és 48 órán belül minden esetben meg is szűnt. Egy hét alatt spontán szűnő nátha és torokfájdalom az oltást követően a betegek 39,7s% és 28,8%-ban fordult elő. Az influenza-szerű tünetek gyakorisága alacsony volt mindkét csoportban: az oltottak közül 7 betegben, a kontroll csoportban 1 esetben fordultak elő az oltást követő első négy hétben; az 5. és 16. hét között 6 oltott és 3 kontroll betegnél jelentkeztek ilyen szimptómák. Az influenza-szerű tünetek 12 Crohn betegnél és 5 colitisesnél fordultak elő, egy kivételével valamennyien immunmódosító kezelést kaptak. A helyi és szisztémás reakciók gyakoribban voltak a split vakcina alkalmazását követően a virionhoz viszonyítva. Összegezve megállapíthatjuk, hogy a betegek többsége rábeszélhető az influenza védőoltásra, mely hatékony lehet immunszupprimált és/vagy biológiai szerrel kezelt betegekben is, de feltehető, hogy nem mindegy, hogy milyen típusú vakcinát alkalmazunk. A split vakcina hatékony védeltséget eredményezett az Influenza A és B szubtypussal szemben is, azonban - az egyébként nem súlyos - mellékhatások gyakoribbak voltak mikor ezt az oltást alkalmaztuk. Az oltást követően nem észleltük a TNF- α titer emelkedését.

Az immunosuppresszív és biológiai kezelés kapcsán felmerülő negatív események közül az egyik legfélelmetesebb a lymphoma veszélye. IBD-ben a kezelés és a lymphoma kölcsönhatása továbbra is kérdéses. A populáció alapú kontroll csoportot alkalmazó, IBD centrumokból származó tanulmányok 1.2-szeres rizikófokozódásról számolnak be, azonban egy svéd tanulmány nem talált fokozott rizikót (107,108). A CESAME tanulmány az immunosuppresszív kezelés kapcsán jelentkező fokozott lymphoma rizikót 65 feletti betegekben észlelte (109). Az IFX és ADA tanulmányok emelkedettebb lymphoma gyakoriságot írtak le, főként fiatal, férfi betegek között. Azonban az nem derült ki egyértelműen, hogy az immunosuppresszív kezelés, a biológiai terápia vagy a kettő kombinációja okozza a fokozott rizikót. A fiatalok között előforduló lymphomák többsége hepatosplenicus T sejtes lymphoma (HSTL) volt, mely a perifériás T sejtes lymphoma egy ritka, általában fatális formája. Az esetek többsége kombinált kezelést kapott, nem közöltek biológiai monoterápia mellett ilyen típusú malignitást (110). A HSTL rizikófaktorának a két évnél hosszabb immunosuppresszív kezelés és a 35 évnél fiatalabb életkor számított a férfi nem mellett. Eseteinkben a B sejtes bél lymphoma kialakulásában a multiplex immunbetegség és az IFX monoterápia egyaránt szerepet játszhatott. A fatális mediasztinális T sejtes lymphoma egy évvel az anti-TNF- α leállítását követően, immunosuppresszív monoterápia mellett alakult ki nőbetegegünkben, aki az azathioprint már 11 éve kapta. Ilyen típusú és lokalizáció lymphoma extrém ritka IBD-ben. A megközelítőleg 300 biológiai szerrel kezelt betegünkben HSTL kialakulását nem észleltük.

A malignitásnál sokkal gyakrabban észleljük az infekciók megjelenését a biológiai kezelés során. Ezek ritkán súlyosak és általában könnyen kezelhetőek, azonban minden ilyen esetet potenciálisan súlyosnak kell tekintenünk és lehetőség szerint hospitalizáció és szoros obszerváció indokolt minden esetben. A légúti gyulladások mellett nem szabad figyelmen kívül hagynunk a központi idegrendszer lehetséges gyulladásait sem, melynek egyik potenciális kórokozója a *Listeria monocytogenes*. Már a reumatológiai alkalmazás során kiderült, hogy az IFX fokozza a listeriosis veszélyét: 7664 beteg kezelése során 3 esetben írták le ezt az infekciót, míg a háttér populációban a gyakoriság 0,5-0,8/100,000 (111). A listériás infliximabbal kezelt esetek többsége reumatológiai betegség miatt kapta a kezelést, de az IBD-s esetek gyakorisága fokozatosan növekszik (112). A *L. monocytogenes* fertőzés veszélyét növeli a magasabb életkor, társbetegségek jelenléte és kombinált kezelés. Esetünkben a kombináció tagja volt még a szteroid is, mely az infekció rizikóját a

tízszeresére növeli a TREAT registry adatai alapján (113). Ráadásul a munkája miatt a munkahelyi fertőzés lehetősége sem vethető el. A *L. monocytogenes* táplálékkal is bejuthat, javasoljuk betegeinknek a lágysajtók, a felvágottak és a hűtőszekrényben megbúvó, már lejárt szavatosságú élelmiszerek kerülését.

Az IFX biztonságossági adatait 127 IBD-ben szenvedő beteg kapcsán elemeztük, gyűjtöttük össze és egy szerkesztői levélben közöltük. Az IFX kezelés megszakítására allergiás reakció miatt a betegek 9,4%-ban került sor, három esetben észleltünk súlyos infekciót (2,3%): listeriosis, tüdő tbc és ismeretlen eredetű szepszis voltak ezek. A mortalitási ráta 3,1% volt, a halál okai: szepszis, posztoperatív gyulladásos szövődmény, amiloidosis és szívelégtelenség voltak (114). Adataink és az eddigi tapasztalataink a biológiai kezelés biztonságosságát erősítik meg. Azonban minden remisszióban lévő beteg esetén felmerül, hogy leállítható-e a kezelés, megszüntethető-e az immunmoduláns állapot.

Az anti-TNF- α kezelés alatt jelentkező paradox gyulladásos reakciók kialakulásában a TNF- α blokkolás által kiváltott más gyulladásos útvonal aktiválásának szerepe merülhet fel, melynek kulcs cytokinje az IFN- α lehet. Ezek főként psoriasisform bőrtünetek képében jelentkeznek (115). Amennyiben a betegnek az anti-TNF- α kezelés alatt ízületi gyulladása jelentkezik, mindig gondolni kell a TNF- α antagonistá által kiváltott lupus-like szindróma (TAILS) kialakulására. Ennek a diagnosztikájában a duplaszálú DNS pozitivitás 100%-ban jelen van (116). Esetünkben az AT pozitivitás is jelen volt, mely felveti molekuláris mimikri lehetőségét is a tünetek kialakulásában.

A biológiai kezelés optimális hossza nem ismert, nincs olyan helyzet, mikor a fellángolás kockázata nélkül lehetne állítani a korábban hatékony kezelést, de erre a legnagyobb esély „mély remisszió” esetén van, vagyis akkor mikor a tünetmentességhez komplett endoszkópos nyálkahártya gyógyulás társul. Komplett remisszióban lévő infliximabbal kezelt luminális CD esetén a STORI tanulmány adatai alapján az egy éven belüli kiújulás gyakorisága 45% volt; a férfi nem, korábbi szteroid kezelés, a leállításkor észlelt anémia, a magas fehérvérsejtszám és emelkedett CRP, magas széklet calprotectin szint és endoszkóposan észlelt nyálkahártya lézió voltak a prediktív tényezők. Egy friss cseh tanulmány remisszióban lévő Crohn betegek között a korábbi biológiai kezelést és az ilealis/ileocolicus lokalizációt találta a remisszióban lévő betegség fellángolási rizikófaktorának a biológiai kezelés leállítása után, viszont a széklet calprotectin (mely a

nyálkahártya aktuális állapotának legjobb jelzője), a terápia fajtája, az aktuális CRP, a konkomittáns immunosuppresszió, a dohányzás és az anti-TNF- α szérumszintje nem mutatott összefüggést a kiújulással (117). Ez volt az első olyan tanulmány, mely próbálta az IFX szérumszintjét a kiújulással kapcsolatba hozni, majd ezt egy újabb követte. Ez a vizsgálat első hallásra meglepő, de alapvetően logikus következtetésre jutott: CD-ben a terápia leállításakor észlelt nem mérhető anti-TNF- α szint jelentősen csökkenti a kiújulás rizikóját. A magyarázat: az a betegség, amely hosszan tartó remisszióban van szubterápiás gyógyszer szint mellett valószínűleg már független a biológiai kezeléstől, és „a szálakat már nem a TNF- α mozgatja” (118). Látható, hogy a tanulmányok eredményei több ellentmondást hordoznak, mint amennyi közös prediktív faktort találtak. Mennyiben hasonló és mégis más a saját tanulmányunk eredménye? Vizsgálatunkban a dohányzás, az indukciós terápia kezdetekor alkalmazott szteroid kezelés, a mostani egy évet megelőzően már alkalmazott biológiai kezelés, a magas CRP érték a biológiai terápia kezdetekor és a kezelés során jelentkező dózis intenzifikáció szükségessége mutattak szignifikáns összefüggést a kezelés újratekzésének szükségességével Crohn betegekben. Az anti-TNF- α kezelés típusa és a nyálkahártya endoszkópos képe nem befolyásolta az újratekzést. A biológiai kezelés leállítását követő egy éven belül, az akkor még remisszióban lévő betegek 45%-ban kellett újraindítanunk a kezelést medián 6 hónap elteltével. Minden esetben a kezelés ismételt bevezetésének oka a klinikai tünetek újbóli fellángolása, relapszus volt. A mi vizsgálatunk és a másik nagy betegcsoportot vizsgáló tanulmány alapján megfogalmazható, hogy a biológiai kezelés leállítását követő egy éven belül a betegek csaknem felében a betegség fellángolása következik be nagyobb eséllyel férfiak között. Szintén fokozott a kiújulás rizikója az indukció kezdetén alkalmazott szteroid kezelés és a már korábban alkalmazott biológiai terápia esetén. A korábbi dózisemelés szükségessége a leállításkor észlelt mérhetetlen anti-TNF- α szinttel szemben azt jelzi, hogy azokban a betegekben nagyobb a relapszus veszélye, akikben az aktivitás anti-TNF- α függő. A klinikai gyakorlatban a terápia leállítását mély remisszió esetén vesszük fontolóra és általában azt gondoljuk, hogy ebben az esetben a legkisebb a kiújulás esélye. Az eredmények ezt csak részben erősítették meg: míg a leállításkor észlelt magas CRP több tanulmányban is a kiújulás rizikófaktorának bizonyult, azonban a nyálkahártyagyógyulás és a széklet calprotectin szerepe ellentmondásos. Colitis ulcerosában még kevesebb adat áll rendelkezésre, tanulmányunk a korábbi biológiai kezelést találta egyedüli rizikófaktorának, míg meglepő módon a nyálkahártyagyógyulás itt sem bizonyult pozitív prediktív tényezőnek. Megfogalmazhatjuk, hogy a nyálkahártya teljes gyógyulása fontos terápiás cél,

de ennek elérése csak abban az esetben jelent hosszú távú kedvező kimenetelt, ha a kedvező hatást kiváltó terápia tovább folytatódik. Mindenesre a terápia leállításával kapcsolatos kérdések megválaszolása további vizsgálatokat igényel.

A biológiai terápia sok, krónikusan aktív, terápiarefrakter betegnek hozta meg a régen várt tünetmentességet. A megfelelő betegkiválasztás, a terápia során fellépő negatív események optimális ellátása, a kezelés leállításának legjobb pillanata csak néhány a kezelőorvosra váró kihívások közül. Munkám a napi gyakorlatban évek során megtapasztalt pozitív és negatív események esszenciája. Azt remélem, hogy ezek az eredmények és az ebből megszülető konklúziók jelentős segítséget fognak nyújtani az eljövendő betegek ellátásában.

Nem kell minden problémát ma megoldanunk. Megjósolhatjuk erre alkalmas technológiák elérkezését öt, tíz, vagy húsz éven belül, és már ma beépíthetjük ezeket terveinkbe.

Ray Kurzweil

VÁLASZ A KÉRDÉSEKRE, ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

Mik a súlyosabb betegségfolyás prediktív faktorai?

Colitis ulcerosában a kiterjedt, a vastagbél egészét érintő betegség, az alacsony testtömeg index, az alacsony hematokrit arány, a szteroid-refrakteritás és a transzfúzió szükségessége, Crohn betegségben a fiatalabb életkor, a korábbi bélrezekciós műtét, a hosszabb betegség fennállás, a gyakori relapszusok és az arthritis/arthritis társulása.

Milyen a biológiai kezelés rövid és hosszú távú hatékonysága speciális helyzetekben?

A biohasznos infliximab indukciós kezelés során a kumulatív válasz aránya magas, és a primér hatástalanság aránya alacsony volt.

Az adalimumab hatékonysága colitis ulcerosában a klinikai gyakorlatban meghaladja a regisztrációs tanulmányban észlelt adatokat. Az indukciós kezelés során 24,7% volt az indukcióra priméren nem-reagáló betegek aránya, a hatásvesztés kumulatív egy éves gyakorisága pedig 17,4% volt. A kezelt betegek 45,2%-a tartós klinikai választ mutatott és az egy éves nyálkahártya gyógyulás aránya 48,1% volt.

A TNF- α gátlók szükség szerint sebészeti beavatkozással kiegészítve hatékonyak mind rövid, mind hosszú távon a perianális Crohn-betegség kezelésében: jelentősen csökkentik a lumenális aktivitást és minden harmadik betegnél komplett fisztulazáródást eredményeznek. A TNF- α gátló elhagyása után észlelt magas fisztularecidíva igazolja, hogy a sipoly kezelése esetén a biológiai kezelést egy éven túl is folytatni kell az esetek jelentős részében.

A nyálkahártya gyógyulás gyakorisága egy éves biológiai kezelés során Crohn betegségben 56%, colitis ulcerosában 32% volt. A biológiai terápia leállításakor észlelt nyálkahártyagyógyulás nem mutatott korrelációt a terápia újakezdésének szükségességével.

Mennyire korrelál egymással a nyálkahártya gyógyulás és a klinikai remisszió?

Eredményeink azt mutatják, hogy betegeinkben a klinikai remisszió aránya jóval meghaladta a komplett nyálkahártyagyulladás gyakoriságát, habár a pontos értékeket alaposan befolyásolta, hogy milyen klinikai és endoszkópos aktivitási indexeket alkalmazunk. A Colitis Aktivitási Index és Endoszkópos Index alkalmazása esetén a klinikai és endoszkópos remisszió gyakorisága 63 és 37% volt, míg ugyenezen betegeknél a Mayo pontrendszer szerint 48% volt a klinikai remisszió és 16% a nyálkahártyagyulladás aránya.

Befolyásolja-e a biológiai kezelés megkezdése a hospitalizációs igényt?

Az anti-TNF- α kezelés Crohn betegségben jelentősen csökkenti a hospitalizáció rizikóját, főként, ha a kezelés megkezdése a betegség korai szakaszában, a diagnózis utáni 3-4 éven belül történik meg. Az anti-TNF- α kezelés alatti hospitalizáció legjelentősebb rizikófaktora a kombinált immunoszuppresszív terápia és a szövődményes betegségfolyás volt.

Van-e alkalmas új széklet marker a betegség aktivitásának a monitorizálására?

Vizsgálatunk elsőként igazolta, hogy az MMP-9 alkalmas az aktív colitis ulcerosa és az irritábilis bélbetegség hasmenéssel járó formájának elkülönítésére. Aktív colitis ulcerosában az inaktív állapothoz és a kontroll csoporthoz képest is szignifikánsan magasabb MMP-9 értékeket észleltünk. A széklet MMP-9 és calprotectin alkalmas a gyulladásos bélbetegségek különböző formáiban az aktivitás monitorizálására. A széklet MMP-9 és calprotectin szint szignifikáns korrelációt mutatott egymással, azonban colitis ulcerosa és pouchitis esetén az MMP-9, Crohn betegségben a calprotectin a jobb marker. A széklet MMP-9 szoros korrelációt mutatott az endoszkópos és klinikai aktivitással colitis ulcerosában és pouchitisben. Eredményeinkből érdemes azt is kiemelni, hogy egyetlen rutinszerűen alkalmazott biomarker szintje sem mutatott szignifikáns korrelációt a székletmarkerekkel.

Milyen gyakran szükséges a biológiai terápia optimalizálása és milyen tényezők lehetnek segítségünkre a döntés meghozatalában?

A sikeres indukciós kezelés immunoszuppresszív kezeléssel folytatva lumenális Crohn betegség esetén a betegek 57,9%-a, míg fisztulázó Crohn betegség esetén csak 35,5%-a maradt klinikai remisszióban az egy éves utánkövetési időszak végére.

A biológiai kezelés mellett jelentkező hatásvesztés gyakorisága vizsgálatunkban 36% volt egy év alatt. A hatásvesztés gyakrabban fordult elő azokban a betegekben, akik nem kerültek teljes remisszióba az indukció hatására, magasabbak voltak a gyulladásos paramétereik, nem kaptak konkomittáló immunosuppresszív kezelést és korábban már kaptak biológia terápiát. A dózis intenzifikációjára gyakrabban kényszerültünk adalimumab kezelés esetén, mint infliximab alkalmazásakor.

Antitest pozitivitás esetén a szérum TNF- α szintje szignifikánsan magasabb, az infliximab völgy szintje pedig alacsonyabb. Önmagában a szérum infliximab völgy- és az antitest-szint alapján nem lehetett különbséget tenni a „problémás” és a remisszióban lévő betegek között. A konkomittáló immunosuppresszió nem befolyásolta sem az infliximab, sem az antitest szinteket. Az emelkedett szedimentáció és magas CRP alacsonyabb infliximab völgy szint jelenlétére utalhat. A szérum TNF- α szintjét a szteroid terápia csökkentheti.

Milyen az influenza védőoltás hatékonysága és biztonságossága immunosupprimált gyulladásos bélbetegekben?

A vizsgált, fokozott rizikójú betegpopulációban a rendszeres szezonális influenza védőoltás gyakorisága alacsony, azonban kellő felvilágosítást követően a betegek 66% elfogadta védőoltást, főként úgy, hogy a gondozás részeként azt a Klinikánkon egyből meg is kapta. Az oltás utáni A és B ellenanyag titerek szignifikánsan emelkedtek azokban a betegekben, akik split vakcinát kaptak a kontroll csoporthoz viszonyítva. A split vakcina hatékony védettséget eredményezett az Influenza A és B szubtypussal szemben is a teljes virionot tartalmazó oltással szemben, azonban - az egyébként nem súlyos – mellékhatások gyakoribbak voltak mikor ezt az oltást alkalmaztuk. Az oltást követően nem észleltük a TNF- α titer emelkedését.

Mikor és melyik betegcsoportokban állítható le a biológiai kezelés a fellángolás veszélye nélkül?

Crohn betegségben a dohányzás, a szteroid kezelés az indukciós terápia kezdetekor, a mostani egy évet megelőzőn már alkalmazott biológiai kezelés, a magas CRP érték a biológiai terápia kezdetekor és a dózis intenzifikáció szükségessége a kezelés során mutattak szignifikáns összefüggést a kezelés újrakezdésének

igényével. Az anti-TNF- α kezelés típusa és a nyálkahártya endoszkópos képe nem befolyásolta az újrakezdést.

Colitis ulcerosában tanulmányunk a korábbi biológiai kezelést találta a kiújulás egyedüli rizikófaktorának, míg meglepő módon a nyálkahártyagyógyulás itt sem bizonyult pozitív prediktív tényezőnek.

Köszönetnyilvánítás

A munka nem jött volna családom segítsége nélkül, így az első köszönet feleségemnek, Dr. Marik Anikónak és két gyermekemnek, Mártonnak és Dorottyának jár. Pályám elindításában, és a gyulladásos bélbetegségek iránti vonzalmam kialakításában kulcsszerepet játszott Nagy Ferenc Professzor Úr, akinek több évtizedes segítsége nélkül nem tartanék itt. Köszönettel tartozom intézetvezetőimnek, Lonovics János, Wittman Tibor és Ábrahám György Professzor Uraknak, hogy lehetővé tették, hogy munkámat az I. számú Belgyógyászati Klinikán folytassam. A közlemények létrejöttében elvülhetetlen érdemei vannak szegedi kollégáimnak, Dr. Farkas Klaudiának, Dr. Szepes Zoltánnak, Dr. Bor Renátának, Dr. Bálint Anitának, Dr. Rutka Mariannak, Pallagi-Kunstár Évának, Dr. Annaházi Anitának, Dr. Gecse Krisztinának és Dr. Róka Richárdnak. Köszönöm Hegyi Péter Professzor Úrnak, hogy két PhD hallgató útját is közösen egyengettük. Köszönettel tartozom kollaborációs partnereimnek, itthonról és külföldről egyaránt, hogy együttműködésünk emelte kutatásaink színvonalát, közülük Dr. Lakatos Pétert emelném ki, aki számos közös munka elindítását sugallta. Szintén rengeteg segítséget nyújtott munkám során az I.Észak osztály valamennyi dolgozója, élükön a főápolóval, Huszka Lászlóval, az endoszkópos labor összes asszisztense és Tóth-Káli Csilla, aki a thesis elkészítésében nyújtott hatalmas segítséget.